

VITAMINE A ET RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le

1942

PAR

Jean, Félix, Charles, Marie SAUVET

Né le 11 Mai 1916, à La Seyne-sur-Mer (Var)

Externe des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs :	{	
		FIOLLE, <i>Président</i>		
		CHEVALLIER		
		BOURDE		
		DUBOULOZ		<i>Assesseurs</i>

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19°, Cours du Vieux-Port, 19°

1942



VITAMINE A
ET
RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548805_0060

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

VITAMINE A
ET
RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 1942

PAR

Jean, Félix, Charles, Marie SAUVET

Né le 11 Mai 1916, à La Seyne-sur-Mer (Var)

Externe des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs :

FIOLLE, *Président*
CHEVALLIER
BOURDE
DUBOULOZ

Assesseurs

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19^a, Cours du Vieux-Port, 19^a

1942



PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE, OLMER
GAUJOUX, AUBARET, COTTE

Chargé de Cours honoraire : TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PEROL

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale ..	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MALMEJAC
Physique	CHEVALIER
Thérapeutique	POINSON
Stomatologie (Professeur sans chaire)	N...

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	M. VIGNE
-------------------------------	----------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET, DUBOULOZ, BERTHIER, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, ARNOUX
CHOSSON, DELPHAUT, R. IMBERT, PAILLAS, AUDIER, DOR, RECORDIER, SALMON

Agrégés libres

MM. QUINTARET, PIERI

Chargé des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M. DERRIEN
-----------------------	------------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-Chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie et chimiothérapie	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLLOT

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR E. SAUVET

A MA MERE

*Faible hommage de ma profonde
affection et de mon infinie reconnais-
sance.*

A MA FEMME — A MA FILLE

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIOLE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine

Chirurgien des Hôpitaux

Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie

*Il nous a fait un très grand honneur
en acceptant de présider le jury de notre
thèse.*

*Nous le prions de trouver ici l'expres-
sion de notre profonde reconnaissance
et de notre respectueuse admiration.*

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHEVALLIER

Professeur de Physique Biologique
à la Faculté de Médecine

Directeur de l'Institut National d'Hygiène

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOURDE

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUBOULOZ

Professeur de Physique à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR ESCARRAS

Ancien Interne

Médaille d'Or des Hôpitaux de Marseille

Ancien Chef de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine

Il nous a suggéré le sujet de ce travail. Il en a suivi l'élaboration, nous aidant sans cesse de ses conseils éclairés.

Nous le prions de croire à notre bien vive gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MARSEILLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE MARSEILLE

et particulièrement à

MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER
Professeur Honoraire de Clinique Médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUVIN
Professeur de Clinique Urologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUDIBERT
Professeur de Clinique Médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR BREMOND
Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRAHIC
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR VIGNE
Chargé de Cours de Clinique Dermatologique

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSLACROIX
Professeur de Bactériologie à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL
Chirurgien des Hôpitaux

*Dans les services desquels j'ai eu
l'honneur de remplir les fonctions d'In-
terne.*

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE TOULON

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES JOURDAN

Chevalier de la Légion d'Honneur

Ancien Chef de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Montpellier
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES JEAN

Officier de la Légion d'Honneur

Associé National de l'Académie de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

*Dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne.
Nous désirons qu'ils trouvent ici
l'hommage de notre très respectueuse
et profonde reconnaissance pour la
bienveillante sympathie qu'ils nous ont
toujours témoignée et les précieux con-
seils qu'il nous ont donnés.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

LAURES, MEGE, LONGCHAMPT, R. JEAN, ALBERGNIE

Médecins des Hôpitaux de Toulon

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUMAS

Chirurgien des Hôpitaux de Toulon

A MESSIEUR LES DOCTEURS

ALGLES D'AURIAC, REBOUL, ARNAUD, DEMOUY

Médecins Spécialistes des Hôpitaux de Toulon

Respectueusement.

A MES CAMARADES

INTRODUCTION

L'évolution de la chirurgie et de la médecine s'est faite pour une bonne part, jusqu'à ces dernières années, dans le sens des idées pastoriennes : le microbe, l'agent agresseur est le facteur premier, important entre tous, qui déclenche les réactions organiques, les oriente dans un sens quasi déterminé. Les façons individuelles de réagir, la personnalité physiologique, bio-chimique, humorale sont tenues comme négligeables. Le thérapeute s'acharne souvent, dans les cadres étroits d'une pharmacopée par trop déterministe sans tenir compte de l'originalité et de l'individualité du terrain qui va servir de champ d'expérience à la lutte entre les agents d'infection et les moyens d'action mis à sa disposition.

La réaction s'est faite, se fait surtout actuellement. Le « terrain » a repris, dans les problèmes thérapeutiques, la place à laquelle il a droit. L'expérimentation, les études cliniques et para-cliniques, la biologie, la physico-chimie, dans une ardente collaboration, font de jour en jour une analyse plus étroite des innombrables facteurs constituant la matière vivante. La synthèse est encore loin d'être réalisée. Sera-t-il permis un jour, à l'homme, de la connaître et d'en être maître ?

Parmi les recherches de ces dernières années, celles qui ont trait aux hormones et aux vitamines ont été sans doute les plus fructueuses et les plus poussées ; il semble aussi qu'elles soient pleines de promesses pour l'avenir.

L'étude physiologique et pharmacologique de la vitamine A a été poussée, entre autres, de façon particulière.

Nous avons voulu, dans notre modeste travail, réunir en une synthèse aussi complète que possible, l'essentiel des travaux expérimentaux et cliniques exécutés à la Faculté et dans les services des hôpitaux de Marseille, sur les pouvoirs cytogénétiques de cette vitamine.

LA VITAMINE A

Longtemps confondue avec la vitamine D anti-rachitique, la vitamine A, dont nous ne ferons au début de ce travail, qu'une étude rapide, a été décrite par Mac Collum et Davis sous le nom de fat soluble A, et par C. Funk, en 1913, sous le nom de vitamine A.

Historique. — Laissant de côté les faits d'intérêt secondaire, les points suivants doivent être retenus :

Au point de vue clinique, les Japonais décrivent, en 1857, chez de jeunes enfants nourris avec des décoctions de céréales et n'absorbant pas de lait, une maladie le Hikan caractérisée par des troubles oculaires : syndrome xérophthalmique et héméralopie et par des suppurations cutanées. Mori leur administre de l'huile de foie de morue ou leur fait ingérer du foie de poulet et guérit ces enfants, alors que l'huile d'olive ne donnait aucun résultat.

En 1917-1918, Bloch observe, au Danemark, chez de jeunes enfants nourris avec des bouillies ne renfermant ni lait, ni beurre, ni crème, un syndrome pathologique caractérisé par des lésions oculaires, un arrêt de la croissance, des troubles de l'état général.

Au point de vue expérimental, les recherches simultanées, elles datent de 1913, d'Osborn et Mendel d'une part, de Mac Collum et Davis d'autre part, aboutissent à cette conclusion que les jeunes animaux privés de lipides actifs contenus dans certaines graisses animales cessent de croître, présentent des lésions oculaires et ne tardent pas à mourir.

C'est la découverte d'huiles de foie de poissons douées d'une activité biologique énorme (de 200 à 2.000 fois plus considérable que l'huile de foie de morue ordinaire) qui permet à Karrer, Mori et Schöpp d'isoler la vitamine A à l'état pur.

Ces recherches sont confirmées quelques temps plus tard par Drummond, Heslop, Hellbron, Morton et Rea, qui isolent un produit très semblable au leur.

En 1933, Carr et Jewell, avec une technique d'isolement un peu différente de la vitamine A, obtiennent un corps à peu près identique.

En 1935, Kawakami et Hammans préparent des composés cristallisés de vitamine A, mais qui ne possèdent pas d'activité physiologique. Hammans procède alors à une seconde série d'expériences et obtient un ester cristallisé de vitamine A actif qui, hydrolysé par la potasse alcoolique, donne de l'acide β naphthoïque et de la vitamine A pure dont l'analyse s'accorde avec la formule proposée par Karrer.

La vitamine A pure ainsi obtenue, est représentée par une huile jaune clair très visqueuse à la température ordinaire, dont les principales propriétés vont être maintenant étudiées.

Propriétés physico-chimiques

Pure, la vitamine A a l'aspect d'une huile jaune clair très visqueuse à la température ordinaire, se fluidifiant à chaud et distillant dans le vide, optiquement inactive.

Elle est soluble dans les huiles, le chloroforme, l'éther de pétrole, le benzène, l'acétone ; elle est insoluble dans l'eau.

Elle résiste à la chaleur (12 heures à 120°), à condition d'opérer à l'abri de l'air, ainsi qu'à l'hydrolyse acide et alcaline en milieu dilué, à une température inférieure à 40° .

Son spectre d'absorption dans l'ultra-violet présente une bande d'absorption caractérisée par un maximum pour une longueur d'onde de 3280 Å.

Elle est constituée par une molécule correspondant à la formule $C^{20}H^{30}OH$ et à un poids moléculaire de 284.

La vitamine A se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rouge, elle produit toute une série de réactions colorées, en particulier des colorations bleues avec le chlorure d'arsenic (réaction de Rosenheim) et avec le chlorure d'antimoine en solution chloroformique (réaction de Carr et Price) fournissant deux bandes d'absorption caractéristiques à 587 m μ et 475 m μ pour le premier réactif, et à 614 et 538 m μ pour le second. Cette dernière réaction est employée pour le dosage colorimétrique de la vitamine A. Au lieu d'utiliser la solution chloroformique saturée, de chlorure d'antimoine, on a préconisé l'emploi de ce réactif après addition de 0,5 % de pyrocatéchine : on obtient alors vers 60° une coloration rouge violet stable — celle-ci serait plus spécifique, car elle n'est donnée ni par les carotènes, ni par le lycopène, etc. . . , qui réagissent sur le réactif de Carr et Price.

Avec l'acide trichloroacétique, c'est une réaction pourprée que l'on obtient.

Elle est stable, vis-à-vis des agents réducteurs, tout au moins à froid.

Enfin, deux propriétés la caractérisent d'une façon très nette :

— facilité énorme d'oxydation d'une part (W. -J. Dann, 1932) :

— destruction photochimique d'autre part (A. Chevallier et Y. Choron, 1934).

OXYDATION.

W. -J. Dann a utilisé des concentrés de vitamine A qu'il a mis en solution dans des solvants très variés. Les solutions ainsi faites furent exposées à un courant d'air, à une température de 98°C. L'appréciation sur la quantité de vitamine détruite au bout d'une heure était effectuée par la réaction au trichlorure d'antimoine, contrôlée dans certains cas avec un accord acceptable par la méthode biologique. Ces expériences montrent que le solvant joue un rôle capital dans l'oxydation de la vitamine A qui, d'une façon générale, est plus stable dans les alcools et les éthers que dans les acides, et que, d'autre part, la facilité d'oxydation est, pour un même solvant, proportionnelle à la dilution.

Par ailleurs, les propriétés réductrices de la vitamine A ont été mises en évidence par A. Escarras, qui a montré que certaines des modifications apportées dans l'évolution de la surface des plaies par les applications locales de vitamine A, sont à tous points de vue identiques à celles observées en pratiquant des applications d'hydroquinone base, corps fortement réducteur et entièrement opposées à celles que l'on obtient avec des badigeonnages de la plaie au moyen d'une solution de permanganate.

Ces notions servent de base à un des principes de technique clinique sur lequel, dès maintenant, nous attirons l'attention, à savoir : Ne jamais mettre au contact d'une plaie que l'on se propose de traiter ou que l'on traite par des applications de vitamine A, des substances à propriétés oxydantes (entre autres la majorité des antiseptiques le plus couramment utilisés, à l'exclusion du bleu de méthylène).

DESTRUCTION PHOTOCIMIQUE.

A. Chevallier et Y. Choron, 1934, ont montré que l'exposition d'une solution de vitamine A dans l'hexane, au rayonnement continu émis par un tube à hydrogène fait apparaître des modifications

importantes dans le spectre d'absorption initial : il y a une diminution progressive de la valeur d'absorption, tandis qu'apparaissent en même temps des déformations caractéristiques aboutissant dans l'ensemble à déplacer le maximum d'absorption qui était primitivement à 3280 Å vers les petites longueurs d'onde.

Dosage de la vitamine A

Trois procédés sont utilisés :

a) Le procédé au trichlorure d'antimoine (Carr et Price), c'est le bleu color test. Malgré les modifications apportées à cette technique (addition de pyrocatéchine), on ne peut cependant pas considérer la réaction comme étant d'une spécificité absolue.

b) Le dosage biologique — basé sur le fait que lorsqu'on administre à des rats blancs un régime privé de vitamine A — la courbe de croissance de ces animaux baisse et qu'une dose déterminée d'huile riche en vitamine A fait remonter cette courbe.

c) Enfin, la méthode spectro-photométrique (A. Chevallier-Dubouloz, 1931-1932).

De ces trois méthodes une seule est à retenir, c'est la méthode spectro-photométrique préconisée et utilisée par M. le Professeur Chevallier, et dont l'immuabilité des résultats doit en imposer dans tous les cas l'emploi.

Des diverses unités employées pour la mesure de la vitamine A et de leurs relations entre elles

ETALONS INTERNATIONAUX.

L'unité internationale de vitamine A (Conférence Internationale sur l'Étalonnage des Vitamines. Londres, 1931) correspond à l'activité en vitamine A de 1 γ (0 mg 001) de carotène β pur.

Cet étalon a été maintenu par la Conférence de Londres, 1934. On a constaté que les doses journalières de 2 à 4 unités internationales de vitamine A administrées à de jeunes rats préparés par un régime pauvre en vitamine A, suffisent à rétablir la croissance. Des doses légèrement supérieures sont nécessaires pour guérir la xérophthalmie.

UNITÉ BIOLOGIQUE OU U. S. P. DE SHERMANN.

L'unité biologique est définie par la dose du produit à tester la plus petite, distribuée quotidiennement aux rats et qui leur procure une augmentation hebdomadaire de 3 grs pendant cinq semaines.

Si cette dose est de 10 milligrammes, l'huile contient 100 unités biologiques de vitamine A par gramme.

ÉPREUVE SPECTRO-PHOTOMÉTRIQUE.

La méthode spectro-photométrique donne des résultats basés sur la mesure de l'absorption et l'unité se définit par :

$$E = \log \frac{I_0}{I} \frac{1 \%}{1 \text{ cm}} = 1$$

Facteurs de conversion des unités entre elles

CONVERSION DE L'UNITÉ BIOLOGIQUE EN UNITÉ INTERNATIONALE.

L'expérience démontre qu'une unité de vitamine A biologique U. S. P. Shermann équivaut à 1,4 U. I. (1934).

CONVERSION DE L'UNITÉ SPECTRO-PHOTOMÉTRIQUE EN UNITÉ BIOLOGIQUE.

Les travaux de M. le Professeur A. Chevallier et de P. Chabre démontrent que pour une

$$\text{absorption} = 1 \left(\log \frac{I_0}{I} \frac{1 \%}{1 \text{ cm}} \text{ à } 3280 \text{ Å} \right)$$

un produit a une valeur en vitamine A de 730 à 750 unités U. S. P.

Nous insistons encore une fois sur la stricte rigueur et l'exactitude des résultats de cette méthode spectro-photométrique.

Cycle de la vitamine A

Après de nombreuses controverses, il est maintenant bien établi que la vitamine A résulte des transformations que subit dans l'organisme animal, le carotène, pigment jaune répandu dans le règne végétal et qui appartient à la série des carbures.

C'est à Karrer et à ses collaborateurs que l'on doit de connaître aujourd'hui le mécanisme de cette transformation. Ils ont montré que le carotène qui avait déjà été admis par la Conférence de Londres en 1931, comme étalon vitaminique A, est bien la provitamine A. Mais que la réaction qui se produit dans le carotène n'est pas une oxydation simple, que, pour se transformer en vita-

mine A, le carotène se scinde en deux molécules par hydrolise et que la vitamine A est en somme la moitié du carotène oxydé avec apparition d'une fonction alcool.

Apport de la vitamine A dans l'organisme animal

La vitamine A est introduite dans l'organisme de deux manières :

- Par transmission de l'organisme maternel au jeune ;
- Par absorption alimentaire, soit en nature, soit sous forme de pro-vitamine.

a) TRANSMISSION PAR L'ORGANISME MATERNEL.

Cette question a été jusqu'ici peu étudiée et d'une façon imprécise. Green (1932), Wolff (1932), Dann (1932), Debré, Busson, Tovend, Euler, Ellison, Moore, Sureau, Chevallier sont les principaux auteurs qui s'en soient occupé.

Les résultats obtenus par les dosages de la vitamine A au niveau du tissu hépatique montrent que, d'une part, il peut exister des nouveau-nés dépourvus de toute réserve hépatique en vitamine A et que, d'autre part, les jeunes qui en sont pourvus n'ont jamais une réserve élevée, réserve qui est en relation avec l'existence chez la mère d'une réserve hépatique en vitamine A importante.

b) APPORT ALIMENTAIRE.

En nature. — La vitamine A est renfermée dans certains aliments gras d'origine animale : beurre, lait, crème, fromages gras, huiles de poissons et laitances, jaunes d'œufs, foie et cervelle.

Par contre, la viande musculaire, le saindoux, le babeurre, les huiles végétales, le sucre, le blanc d'œuf n'en contiennent point.

Sous forme de pro-vitamine. — L'apport se fait alors par ingestion de légumes verts : épinards, choux, laitues, cresson, haricots verts et surtout par l'ingestion de carottes, tomates, maïs, concombres, bananes, oranges, citrons.

Notons que dans l'utilisation du carotène par l'organisme, il y a un déchet notable ; Drummond a établi que la quantité de pigment qui réussit à traverser la paroi intestinale est inférieure à 10 %.

L'expérience de l'après-guerre (1939-1941) et de la captivité ont bien montré la déficience en vitamine A par défaut d'apport

alimentaire en matières grasses et en légumes, se traduisant par l'éclosion d'affections dues à l'avitaminose créant une pathologie qui n'est pas nouvelle, mais corrolaire de tous les grands désastres sociaux.

Métabolisme de la vitamine A

Dans l'organisme, la vitamine A passe dans le sang qui en est le véhicule. Sa présence au niveau du sang circulant a été signalée pour la première fois en 1931 par Karrer, Von Euler, Halstrom et Rylbrom ; de nombreux essais de dosage ont été faits depuis.

Nous retenons parmi les méthodes employées le procédé spectro-photométrique du Professeur Chevallier, qui permet de déceler et de doser la vitamine A avec une précision de 15 %.

La distribution paraît se faire régulièrement aux divers tissus de l'organisme qui, à l'exception du foie et de la corticale des surrénales, ne semblent pas posséder une richesse en vitamine A supérieure à celle du sang.

Mais alors qu'au niveau de la corticale surrénale on trouve de façon constante, quelle que soit la race animale, et l'individu pris dans cette race, une quantité de vitamine A supérieure à celle du sang (de l'ordre de 10 fois plus) au niveau du foie, de nombreuses variations s'observent. C'est ainsi que le Professeur Chevallier a pu montrer que chez des cobayes soumis au même régime, deux groupes d'individus pouvaient se distinguer :

Un premier groupe constitué par des animaux dont le foie est totalement dépourvu de réserve en vitamine A, phénomène qui pourrait, d'après l'auteur, s'expliquer de trois façons :

Ou bien diminution très marquée de l'assimilation du carotène ;

Ou transformation à rendement extrêmement faible du carotène en vitamine A ;

Ou alors utilisation immédiate de la vitamine A obtenue par la transformation.

Un deuxième groupe constitué par des cobayes dont le foie possède une réserve en vitamine A.

Ces faits font ressortir les variations individuelles. Il en est d'autres :

Simonnet et Busson ont constaté que, pour un même individu, il existait des *variations saisonnières*. Elles ont été étudiées chez les poissons par Lovern, Edisbury et Morton (1933), qui ont pu obser-

ver que ce sont les flétans pêchés au printemps qui ont les réserves hépatiques en vitamine A les plus élevées.

Dans le Laboratoire de Physicobiologie de Marseille, les études ont porté sur les cobayes : ceux-ci ont une réserve hépatique en vitamine A élevée durant les mois de janvier, février, mars, avril, mai ; elle diminue en juin, juillet, août pour être nulle en septembre, octobre et novembre.

La réserve *varie* également *avec l'âge*.

La réserve du nouveau-né, nous l'avons vu, quand elle existe, est toujours faible — elle s'accroît rapidement dans la semaine et les mois qui suivent — Wolff (1932), Ellison et Moore (1937), par la méthode de Carr et Price, indiquent une teneur moyenne du foie de l'enfant en vitamine A de l'ordre de 130 unités par gramme.

Chez l'adulte, Moore a établi une statistique qui montre les larges limites dans lesquelles varie la réserve hépatique de 10 unités par gramme à 1.500 unités. L'auteur admet une teneur moyenne de 220 unités par gramme en cas de bonne santé chez des sujets de 15 à 59 ans. Il est probable, comme le fait remarquer le Professeur Chevallier, que l'on peut retrouver dans l'espèce humaine, le même phénomène que celui observé par lui chez le cobaye, à savoir l'absence physiologique de réserve hépatique en vitamine A.

Nous terminerons ce bref chapitre relatif au métabolisme de la vitamine A, en disant quelques mots sur l'élimination de la réserve hépatique.

Des expériences de Simonnet et Busson, de Chevallier et Y. Choron, il ressort qu'avant tout, la vitesse d'élimination dépend essentiellement du régime auquel est soumis l'animal.

Notons ensuite, d'une part, les faits observés par le Professeur Chevallier au cours de ses travaux : l'anesthésie générale à l'éther et au chloroforme amène une diminution importante de la réserve hépatique.

D'autre part, les phénomènes constatés par les Professeurs Chevallier et Malméjac : l'excitation directe du nerf splanchnique ou par voie réflexe du pneumo-gastrique détermine une augmentation notable de la vitamine A dans le sang circulant.

Participation de la vitamine A à certains processus physiologiques **— Vitamine A et métabolisme de base —**

Des injections de quantités importantes de vitamine A abaissent le métabolisme de base (A. Chevallier et Baert). Cette substance

se conduit donc en antagoniste de la thyroxine. C'est un équilibre convenable entre elles qui contribue à établir un métabolisme normal. MM. les Professeurs Chevallier et L. Cornil, ont montré que des doses croissantes de vitamines du groupe B permettent la tolérance de doses croissantes de vitamine A. C'est ainsi que des rats, recevant un régime contenant 8 % de levure de bière et 2.800 unités de vitamine A, font de l'hypervitaminose et ont un métabolisme abaissé de 30 % par rapport à la normale, alors que des rats recevant 2.800 unités de vitamine A, le même régime, mais 16 % de levure de bière, ne présentent aucun signe d'hypervitaminose et ont un métabolisme sensiblement normal.

Vitamine A et système nerveux

a) INFLUENCE DE LA CARENCE.

En 1926, Mellanby décrit chez le chien un syndrome caractérisé par de l'incoordination motrice et des phénomènes convulsifs. Ces manifestations se retrouvent chez les cobayes (A. Chevallier, L. Cornil). Les recherches histologiques de Mellanby montrent qu'il s'agit d'une dégénérescence des fibres nerveuses portant sur la gaine de myéline.

La topographie des lésions, d'après ce même auteur, est la suivante :

Dans le central, elles portent d'abord sur les cordons antérieurs et respectent, tout au moins au premier stade de la maladie, les faisceaux pyramidaux. On suit dans la moelle la dégénérescence des voies ascendantes, dégénérescence qui se retrouve dans le pèdoncule.

Dans le périphérique ce sont aussi les fibres sensitives qui sont particulièrement atteintes.

Ce syndrome est irréversible ; il ne peut guérir par l'ingestion de carotène (Zimmermann et Cowgill).

b) INFLUENCE DE LA RÉSERVE HÉPATIQUE SUR LE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX.

Etudiée par A. Chevallier et Espy, chez des animaux à régime normal, cette influence se traduit par les faits suivants :

Animaux dépourvus de réserve hépatique : chronaxie des extenseurs des pattes faible, voisine de 0,20, sensiblement égale à celle des fléchisseurs. Absence du phénomène de subordination.

Animaux possédant une réserve hépatique élevée : chronaxie des extenseurs élevée, voisine de 0,30. Chronaxie des fléchisseurs 0,20. Présence du phénomène de subordination, c'est-à-dire que chez un tel animal anesthésié au chlorure d'éthyle, on voit monter la chronaxie des fléchisseurs au niveau de celle des extenseurs qui reste pratiquement inchangée.

La preuve expérimentale de l'intervention de la vitamine A dans ces phénomènes, se fait en administrant de la vitamine A par la bouche à des cobayes dépourvus de réserve hépatique. La chronaxie des extenseurs monte alors et le phénomène de subordination apparaît.

Inversement des cobayes présentant une réserve et soumis à un régime carencé en facteur A, ont des chronaxies qui s'égalisent progressivement ; la subordination disparaît.

Enfin, chez un même animal, la chronaxie subit des modifications en rapport avec les variations saisonnières.

Chez l'homme, l'influence de la réserve hépatique, sur le fonctionnement du système nerveux, a pu être constatée dans un cas de cirrhose de Laennec, qui fait disparaître la réserve ; il y a eu égalisation des chronaxies et absence de subordination.

Vitamine A et mécanisme de la vision

La question est encore à l'étude. La carence amène des lésions trophiques au niveau de la cornée créant la xérophtalmie et fait apparaître des modifications dans la couche sensible de l'œil se traduisant par l'héméralopie. Les lésions porteraient souvent, dans ce cas, d'après Sugita, qui les a recherchées au niveau de la rétine de rats carencés, sur le segment externe des cellules visuelles qui serait détruit, et constamment sur les cellules de l'épithélium pigmenté qui seraient atteintes de dégénérescence lipoidique.

Vitamine A et croissance

L'intervention de la vitamine A dans la croissance a été surtout mise en évidence par Javillier, Simonnet et M^{mo} Baudoin (1925). Il semble que ce que l'on observe, et ceci a été établi par B. Orr et B. Richards (1924), c'est une perte de poids sans arrêt de la croissance en longueur.

Vitamine A et infection

En apparence, le rôle de la vitamine A est important. Tous les expérimentateurs et surtout Green et Mellanby (1928), ont noté que la plupart des animaux carencés présentaient des otites et des abcès et l'arrêt de leur développement tiendrait à ce que les animaux sont malades. En réalité, elle ne possède aucun pouvoir bactéricide, aucune action anti-microbienne directe.

Vitamine A et nutrition des épithéliums

La carence ou la simple diminution de la vitamine A déterminent des altérations caractéristiques des épithéliums.

La lésion histologique générale est représentée par une dégénérescence des tissus épithéliaux qui aboutit à la kératinisation de la cellule épithéliale sécrétrice la transformant en cellule inactive : d'où résultent la xérophthalmie, la colpokératose, certaines altérations des muqueuses digestives et respiratoires.

Pour Harris (1932), c'est probablement le trouble trophique tissulaire qui favorise le développement des infections, celles-ci s'opposant à leur tour à la croissance pondérale de l'organisme (B. Orr et B. Richards).

Traduction clinique de l'avitaminose A

L'AVITAMINOSE TOTALE HUMAINE.

La xérophthalmie en est le signe pathognomonique, elle se traduit par la bouffissure des paupières, l'opacification de la cornée qui s'ulcère rapidement ; parfois il se fait une véritable fonte purulente de l'œil.

On peut observer des troubles au niveau de tous les épithéliums :

Pigmentation et hyperkératose cutanées ;

Anachlorhydrie et diarrhée sanglante ;

Calculs urinaires dus à la desquamation des épithéliums rénal et vésical ;

Bronchite ;

Troubles de la marche par lésions nerveuses.

— Enfin, la carence peut être mortelle et d'autant plus rapidement que le sujet est plus jeune.

En fait, cette avitaminose totale ne s'observe pratiquement que chez l'animal en expérience. Chez l'homme, on observe guère qu'un état de carence fruste dont nous rappelons brièvement les symptômes :

Héméralopie ;

Sécheresse de la peau ;

Facilité des suppurations ;

Migraines.

— Enfin, certaines sont latentes et ne se voient qu'en pratiquant un dosage.

RAPPEL DES PHENOMENES DE LA CICATRISATION NORMALE

« La cicatrisation et la régénération des tissus sont les manifestations de la tendance à persister dont sont doués tous les organismes vivants. Ils sont, de même que la fonction de nutrition, une propriété fondamentale de la matière vivante.

« Si l'on se plaçait à un point de vue métaphysique, il serait intéressant de savoir pourquoi une plaie se cicatrise. Mais si l'on se place au point de vue scientifique, il est infiniment plus important de savoir comment elle se cicatrise, car il deviendra possible ainsi de déterminer les causes efficientes du mécanisme complexe de la régénération des tissus ».

Telles sont les lignes qu'écrivait Alexis Carrel en 1908, qui fut, semble-t-il, le premier à faire une étude méthodique de ces phénomènes.

Etude macroscopique

La cicatrisation passe par quatre phases :

La première phase, ou « période quiescente » de Carrel, est celle qui s'étend entre le moment de la production de la plaie et le moment où commence la contraction granuleuse. Pendant ces quelques jours, les dimensions de la plaie ne changent pas, d'où le nom que Carrel lui donne. Elle dure en moyenne de 1 à 5 jours.

Puis, brusquement, commence la seconde période ou période de « contraction granuleuse » ; les bords de la plaie se rapprochent d'abord très vite, puis en diminuant progressivement de vitesse ; cette vitesse est fonction de la surface de la plaie et non de son âge. Cette contraction commence avec l'apparition des bourgeons, cesse quand l'épithélisation est complète.

Dans une troisième période se fait l'épidermisation. Le nouvel épiderme progresse d'abord très lentement à la surface des granulations et est extrêmement fragile.

Enfin, la quatrième période correspond à la formation de la cicatrice.

Etude Anatomopathologique

L'examen d'une plaie fraîche examinée dès les premières heures montre des lésions destructives dans tout le domaine atteint par le traumatisme, lésions de dégénérescence, de nécrose cellulaire et destruction des substances intercellulaires.

Au bout de quelques heures, les phénomènes réactionnels vont se manifester.

Ce sont les réactions vasculaires qui ouvrent la scène ; au pourtour de la plaie, la peau devient rouge et chaude, tandis que les bords commencent à se tuméfier.

Le microscope montre dans tout le domaine des tissus vivants qui bordent le foyer de destruction une dilatation des capillaires et des artérioles qui atteint bientôt un degré considérable. Un liquide séreux s'échappe des vaisseaux dilatés distendant progressivement par infiltration les interstices cellulaires : c'est l'œdème.

On constate, d'autre part, le phénomène de la « margination des leucocytes » qui est rapidement suivi de diapédèse. Sous l'influence des polynucléaires diapédésés la protéolyse progresse rapidement et le pus se forme, et ainsi s'éliminent cellules mortifiées, produits d'autolyse, microbes et corps étrangers qui ont pu s'introduire dans la plaie.

Ces phénomènes réactionnels d'ordre vasculo-sanguin ont eu pour effet d'inonder tout le territoire de produits d'exsudation liquides et cellulaires qui constituent dans leur ensemble « l'exsudat inflammatoire ».

Parallèlement à ces phénomènes exsudatifs, les cellules qui se trouvent au voisinage de la lésion initiale entrent en activité et participent au processus réactionnel.

Ces cellules du conjonctif se transforment soit en macrophages de Metchnikoff, soit en lymphocytes et plasmocytes. Ainsi naissent des cellules inflammatoires d'origine tissulaire : ce sont les cellules inflammatoires histiogènes.

Les cellules endothéliales vasculaires, elles aussi, entrent en activité, se multiplient et donnent naissance à des néo-vaisseaux qui se dirigent vers le foyer de destruction et s'entourent d'un réseau de fibroblastes jeunes dans les mailles duquel se trouvent les cellules inflammatoires libres dont nous venons de parler.

Un tissu entièrement nouveau, très vasculaire, vient de se constituer, c'est « le tissu de granulation ».

L'aspect de la plaie a alors complètement changé. Durant la période exsudative, toutes les parties mortifiées ont été éliminées. La plaie s'est élargie, ses bords se sont régularisés. Dès lors, l'exsudation a progressivement diminué, le fond de la plaie est encore recouvert d'un enduit purulent, mais au-dessous apparaissent des masses bourgeonnantes saignant facilement qui représentent le tissu de granulation. Ce tissu s'accroît rapidement, constitue des bourgeons rouges turgescents : ce sont les « bourgeons charnus » qui vont réaliser le comblement de la plaie. La fermeture sera opérée par l'épiderme.

Etude histologique du tissu de bourgeonnement

Une coupe transversale faite à travers le tissu de bourgeonnement d'une plaie de 15 jours environ, en parfait état clinique, offre à l'examen à l'œil nu trois régions bien nettes :

A la surface, une couche très vasculaire, très rouge, facile à déchirer, saignant facilement, épaisse de 1 à 2 m/m.

Au-dessous, une couche peu vasculaire, blanchâtre, résistante, d'aspect fibreux. Ce tissu s'étend jusqu'à la limite de la plaie au niveau de l'ancien fond musculaire cruenté. Son épaisseur est donc variable.

Enfin, le muscle qui constitue le fond de la plaie. Il n'offre pas un aspect normal, c'est du muscle modifié.

La couche superficielle correspond à ce que l'on envisage communément comme le bourgeon charnu.

La couche profonde n'apparaît très nettement que lorsqu'on enlève à la curette les bourgeons, l'instrument est alors arrêté et glisse sur le fond dur constitué par la couche blanchâtre.

a) STRUCTURE DE LA COUCHE SUPERFICIELLE.

Les bourgeons apparaissent riches en néo-vaisseaux, dont la disposition est caractéristique ; ils se dirigent vers la surface, le plus souvent en ligne droite par bouquets de 4 ou 8 capillaires, tous parallèles entre eux et perpendiculaires à la surface libre. Ils se recourbent à leur extrémité supérieure en s'unissant en anses.

La disposition de ces nouveaux vaisseaux est parfois en éventail. Autour d'eux, les fibroblastes réunis par leurs expansions cytoplasmiques forment un véritable réseau qui englobe de la sérosité et des cellules libres en grande quantité. Dans les zones superficielles

des bourgeons charnus, les polynucléaires prédominent ; dans les zones profondes, les cellules inflammatoires histiogènes sont en majorité : on y voit essentiellement des macrophages, des éléments lymphocytaires et parfois des plasmocytes.

b) STRUCTURE DE LA COUCHE PROFONDE.

Beaucoup moins vascularisée que la précédente, cette couche est constituée par du tissu conjonctif en voie de transformation fibreuse. Il ne s'agit plus d'un tissu embryonnaire indifférencié, mais au contraire d'un tissu évolué déjà très adapté ; c'est l'origine du tissu cicatriciel proprement dit ; du tissu inodulaire des anciens.

Au moment où le tissu de granulation arrive à la hauteur de l'épiderme, les cellules épidermiques entrent en prolifération et recouvrent les bourgeons charnus d'un voile grisâtre qui, en s'épaississant, va constituer le revêtement épidermique de la cicatrice. A vrai dire, cette réaction proliférative des cellules épithéliales n'est pas aussi tardive. Elle se déclenche au moment même où les cellules conjonctivo-vasculaires commencent leur activité multiplicatrice, mais elle n'aboutit à aucun résultat effectif parce que les cellules épithéliales néo-formées ne trouvent pas la matière conjonctivo-vasculaire nécessaire à leur développement. Dès que cette matière se présente sous forme de bourgeons charnus, les cellules épithéliales grimpent à la surface, constituent un liseré qui, par un phénomène de « glissement » dont le mécanisme est encore obscur, mais essentiel, s'avance concentriquement et finit par recouvrir la totalité des bourgeons. Le tissu de granulation qui se trouve au-dessous de l'épiderme régénéré se transforme peu à peu en tissu conjonctif adulte : le processus réactionnel s'arrête, la cicatrice est établie.

ACTION DE LA VITAMINE A SUR LA REGENERATION TISSULAIRE ETUDIEE AU COURS DE LA CICATRISATION DES PLAIES

« A côté des adjuvants indirects du bourgeonnement, il faut concevoir l'existence d'adjuvants directs. Un chapitre à peine entr'ouvert, mais riche de promesses, est celui de l'action des substances excitatrices de la croissance du tissu du bourgeonnement. Il existe des substances qui ont la propriété d'accélérer cette croissance. Leur action est du reste à peine entrevue et encore très obscure ».

C'est Policard qui, en 1918, écrivait ces lignes — et parmi les substances excitatrices du tissu de bourgeonnement, il citait certains carbures du groupe des terpènes — certaines hormones physiologiques et, en particulier, celle du corps thyroïde, dont dès 1910, Carrel avait signalé l'action excitante sur le bourgeonnement.

C'est à Ishido, en 1923, que revint l'honneur de mettre en évidence la relation existant entre la présence de vitamine A et la guérison des plaies dont les animaux sont porteurs. Il observa que des cobayes, soumis à un régime carencé, mettaient plus de temps à cicatriser leurs plaies que ceux d'un second lot soumis à un régime normal.

En 1930, Saïtta remarque que des animaux, à réserve hépatique en vitamine A complètement épuisée, ne cicatrisent jamais leurs plaies. Mais, si on place sur ces plaies de l'huile riche en vitamine A, elles guérissent plus rapidement que les plaies pratiquées sur des cobayes soumis à un régime normal, mais qui évoluent spontanément.

En 1933, Lauber utilise des solutions de vitamine A de richesse connue. Dans une première série d'expériences, il montre que l'administration de vitamine A doit être contemporaine à la plaie pour l'influencer dans son évolution. Antérieure, elle ne la modifie pas.

A la suite d'autres expériences, il pense que, pour obtenir une accélération de la cicatrisation, il ne faut en administrer que de petites doses, les fortes quantités inversant le résultat.

En 1934, Horn et Sandor constatent que l'application directe chez l'homme d'emplâtres ou d'huiles contenant de la vitamine A

accélère la formation des granulations et l'épithélisation au niveau des blessures.

Les résultats favorables obtenus par l'application sur les brûlures chez l'homme d'huile de foie de morue (Stell) procèdent, bien que la question ait été discutée, du même facteur. Chevallier, Carcassonne, Luccioni (1936-1937) utilisant de l'huile de foie de morue enrichie par une préparation concentrée de vitamine A, ont constaté un accroissement très marqué de l'action cicatrisante.

Heinsius (1936), par diverses expériences, a établi que seule la vitamine A intervenait dans l'accélération de la cicatrisation, les acides gras ou autres constituants du produit huileux ne modifiant en rien l'évolution des plaies.

Enfin, signalons les recherches de Baker, confirmées par Willstaedt (1937), relatives aux cultures de tissus en présence de vitamine A, qui démontrent que dans un plasma contenant de la vitamine A, les fibroblastes croissent de meilleure façon que dans un plasma qui en est privé.

A la suite de ces travaux, des recherches expérimentales furent entreprises dans le laboratoire de physico-biologie de la Faculté de Marseille, par le Professeur A. Chevallier et son collaborateur A. Escarras, et menées parallèlement à des applications cliniques faites en particulier dans le service de clinique chirurgicale de la Conception par Fiolle, Carcassonne, Escarras, cependant que des contrôles histo-pathologiques constants étaient pratiqués dans le laboratoire d'anatomie pathologique du Doyen Lucien Cornil, avec la collaboration du Docteur J. Paillas.

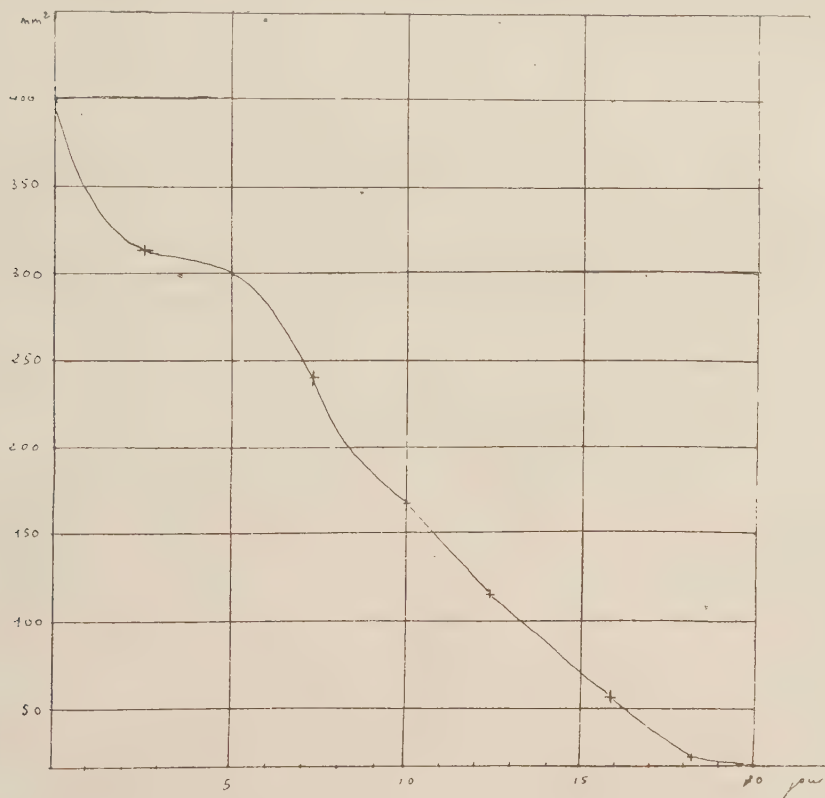
C'est grâce à cet ensemble de travaux, que nous avons pu mener à bien la présente monographie dont nous allons aborder maintenant la partie principale, à savoir : *l'action de la vitamine A sur le complexe épithélium conjonctif*.

En vue d'étudier l'influence de certains facteurs sur la vitesse de cicatrisation, Chevallier et Escarras ont d'abord établi un test de « cicatrisation spontanée » chez l'animal choisi pour leurs expériences.

RECHERCHE D'UN TEST DE CICATRISATION

Pour ce faire, ont été pratiquées chez des cobayes adultes de poids sensiblement égaux, des ablations du revêtement cutané de la région lombaire, région où la peau est fixée par un tissu cellu-

laire sous-cutané dense, ne subissant de ce fait, que des déformations minimales. Ces ablations ont été faites de forme carrée et de dimensions aussi semblables que possible (400 m/m carrés) ; en profondeur, elles étaient limitées à l'aponévrose musculaire qui était laissée intacte.



Evolution spontanée de la surface d'une plaie en fonction du temps
(Laboratoire de Physico-Biologie de la Faculté de Médecine de Marseille
Professeur A. Chevallier)

Les plaies ont été laissées à l'air libre, toutes précautions étant prises pour éviter l'infection. Tous les deux jours un calque sur verre des contours de la plaie était fait ; ces calques, reportés sur un bristol de densité connue, ont permis par pesées de tracer les courbes d'évolution de la surface des plaies en fonction du temps. Les courbes ainsi obtenues sont semblables, à peu de chose près, à celles publiées antérieurement par différents auteurs et, en particulier Lecomte du Noüy.

Elles se décomposent de la façon suivante :

a) Chute brusque correspondant à un rapprochement concentrique des berges de la plaie et s'effectuant pendant les deux premiers jours ;

b) Palier durant de quarante-huit heures à trois jours, reflet de la stabilisation du processus de cicatrisation (phase quiescente de Carrel) ;

c) Chute régulière s'achevant avec l'épithélisation complète de la surface cruentée.

La forme de ces graphiques dans les conditions d'expérience indiquées s'est toujours révélée remarquablement constante.

Cependant, malgré la similitude des conditions dans lesquelles ils s'étaient placés, les auteurs ont constaté que les vitesses de cicatrisation variaient suivant les sujets, allant de 15 jours chez les uns, à 30-35 jours chez les autres.

Il apparaît donc que la vitesse de cicatrisation comporte un facteur individuel qui détermine une marge physiologique dont on doit tenir compte.

Voulant étudier l'action de l'un de ces facteurs probables de ces variations individuelles, Escarras, dans le laboratoire de A. Chevallier, entreprit une série d'expériences tendant à démontrer, d'une part l'action locale, d'autre part l'action indirecte de la vitamine A sur la régénération tissulaire au cours de la cicatrisation.

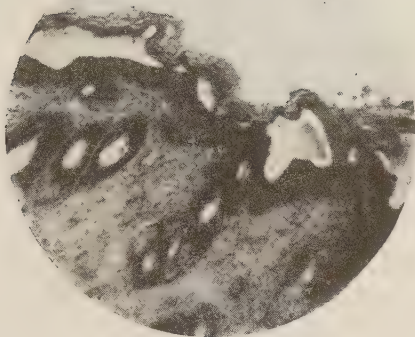
CICATRISATION EN FONCTION DE LA VITAMINE A UTILISEE EN APPLICATIONS LOCALES

Pour cela, les auteurs ont étendu sur les plaies tous les deux jours 3 gouttes d'une solution huileuse de vitamine A à 3,5 %. Dans ces conditions, on assiste à une évolution particulière de la plaie portant :

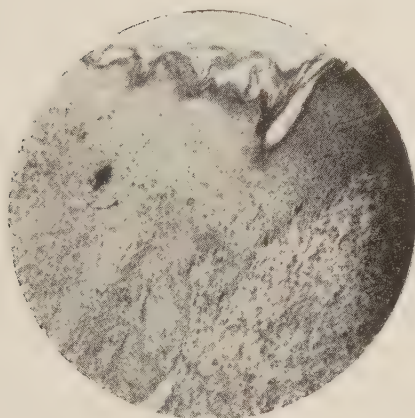
1° Sur l'aspect de la plaie

a) MACROSCOPIQUEMENT.

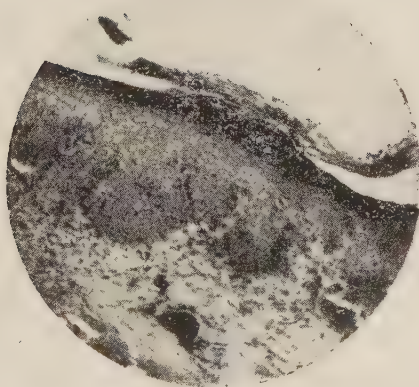
La production de l'exsudat est profondément troublée. Au lieu de l'exsudat noirâtre dur, très adhérent au fond et aux bords de la plaie que l'on observe habituellement dans les cas de plaie évoluant spontanément à l'air libre, on remarque un exsudat beaucoup plus mou, jaunâtre et très peu adhérent.



Plaie non vitaminée



Plaie vitaminée



Plaie vitaminée

*(Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de Marseille
 Professeur Lucien Cornil) (Clichés Castel-Chabre)*

De plus, ces plaies vitaminées sont hyperémiques, saignant au moindre contact et dès les premiers jours on peut voir apparaître les bourgeons qui très rapidement comblent les surfaces cruentées sur lesquelles l'épithélium va progresser normalement.

b) MICROSCOPIQUEMENT.

Pour suivre histologiquement l'évolution de ces plaies et la comparer à celle des plaies à évolution spontanée, des excisions furent faites systématiquement dans l'un et l'autre groupe d'animaux à différents stades de la cicatrisation.

1) *Plaies à évolution spontanée.* — Pendant les trois premiers jours, on observe au niveau de la zone conjonctive une congestion vasculaire intense. Par la suite, l'aspect général devient celui d'une inflammation subaiguë avec infiltration à polynucléaires et absence presque complète des vaisseaux néo-formés. A cicatrisation complète, on note la persistance des phénomènes inflammatoires et l'absence presque complète de papilles dermiques.

2) *Plaies vitaminées.* — Les trois premiers jours, l'aspect de la plaie est celui des plaies atones à allure peu congestive.

A partir du sixième jour, on note une réaction conjonctive intense avec hystiocytes et formation importante de néo-capillaires, phénomènes qui vont croissant jusqu'à la cicatrisation.

Au dernier stade, on peut noter l'absence complète de réactions inflammatoires et une augmentation considérable du nombre des papilles.

2° Sur l'évolution de la surface des plaies en fonction du temps

La courbe représentative prend un aspect tout à fait particulier.

Cette évolution est caractérisée d'abord les premiers jours par une *augmentation* de la surface de la plaie suivie d'une chute extrêmement rapide sans palier.

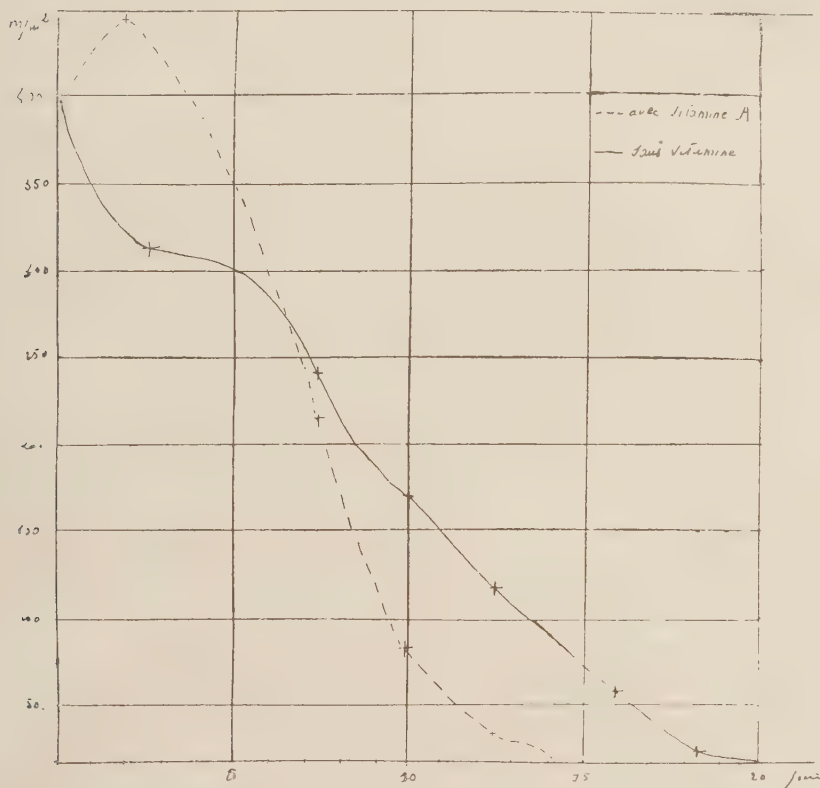
Ces faits, on le voit, sont totalement différents de ceux observés dans le cas de plaies évoluant spontanément, où l'on constate, au contraire, les premiers jours, une *contraction* de la plaie.

Ce phénomène d'élargissement de la surface de la plaie est extrêmement net, pouvant même atteindre 30 % de la surface initiale.

Les expériences ont porté sur une trentaine de cobayes et, chaque fois, ce phénomène a été noté.

Les auteurs se demandèrent alors si ce processus était bien dû à la vitamine A et non à l'huile qui l'accompagnait dans les solutions utilisées.

Dans un but de contrôle, les expériences furent répétées en mettant sur des plaies identiques, non plus de la vitamine, mais de l'huile de lin. C'est alors, sans que la vitesse de cicatrisation soit



Evolution de la surface des plaies en fonction du temps

(Laboratoire de Physico-Biologie de la Faculté de Médecine de Marseille
Professeur A. Chevallier)

modifiée, un léger éloignement des berges de la plaie qui se produisit.

Un nouveau problème, en face de ce résultat se posait. Il s'agissait de savoir si la forme de la courbe d'évolution n'était pas déterminée par des conditions physiques particulières influencées par la présence d'un corps huileux au contact des tissus, ou si elles ne se

rattachaient pas à la « présence des propriétés réductrices » qui sont communes à la vitamine A et aux acides gras non saturés contenus dans l'huile de lin.

Pour le résoudre, une nouvelle série d'expériences fut entreprise, au cours de laquelle Escarras utilisa une solution d'hydroquinone base à 1 pour mille, dans du sérum physiologique ; les applications étaient faites sur des plaies en tous points identiques à celles qui avaient été pratiquées dans les expériences précédentes. Dans ces conditions, c'est un *éloignement* net des bords de la plaie qui fut constaté, plus marqué que dans le cas de l'huile de lin, analogue à celui déterminé par la solution de la vitamine A, et ceci permit de rapporter l'accroissement initial de la plaie aux propriétés réductrices de la vitamine.

Dans un but de vérification, une contre-épreuve était nécessaire au cours de laquelle c'est une solution à 1 pour 500 de permanganate de potassium dans un sérum physiologique qui fut appliquée sur les plaies d'un autre groupe d'animaux. Comme pour une plaie évoluant spontanément à l'air libre, c'est un *rapprochement* extrêmement net des berges de la plaie qui se produisit.

Il était donc logique, en face de ces résultats, d'émettre la conclusion suivante :

« L'évolution de la surface d'une plaie est influencée en sens inverse par les agents réducteurs et les agents oxydants, indépendamment de toute question de vitesse de cicatrisation ».

3° Sur l'accélération de la cicatrisation

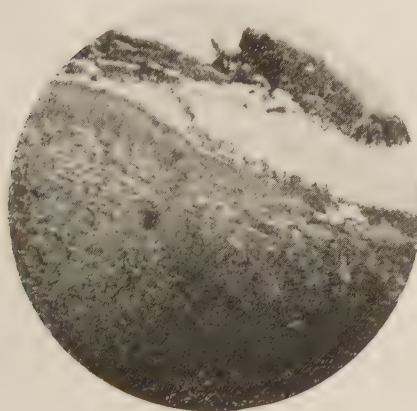
Le temps moyen de cicatrisation d'une plaie vitaminée s'établit à 15 jours, alors que toutes choses étant égales, un délai de 22 à 35 jours est nécessaire pour obtenir la réparation d'une plaie évoluant spontanément. Telle est la constatation faite par Escarras au cours de ses recherches, qui fait remarquer que l'action de la vitamine A est surtout nette au début. Au dixième jour, en effet, la surface d'une plaie vitaminée est deux fois moindre que celle d'une plaie témoin. Ce résultat est obtenu avec les doses précédemment indiquées, à savoir : solution de vitamine A à 3,5 % : 3 gouttes tous les deux jours.

A doses plus faibles, l'action est moins nette.

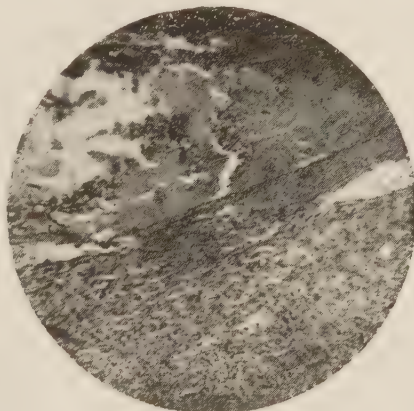
Des doses notablement plus élevées, répétées à brefs intervalles, font apparaître un phénomène particulièrement bien étudié par Escarras : l'hypervitaminose locale.

DÉTERMINATION D'UNE HYPERVITAMINOSE LOCALE.

En utilisant des doses doubles de la solution de vitamine A, à savoir : 6 gouttes de la solution à 3,5 % et en répétant les applications quotidiennement, on observe, fait déjà constaté par Lauber en 1933, après une évolution particulièrement rapide vers la cicatrisation, un arrêt brusque de celle-ci. La plaie reste étale, les bords épidermiques ne progressent plus, cependant que la surface de la plaie se recouvre d'une pellicule souple et luisante extrêmement adhérente aux bords et au fond de la plaie, d'où il est impossible de la détacher ; et cet aspect peut subsister durant des semaines et des mois sans que quelque modification apparaisse.



Hypervitaminose locale



Hypervitaminose

(Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de Marseille
Professeur Lucien Cornil) (Clichés Castel-Chabre)

L'excision des plaies ainsi arrêtées dans leur évolution montre que la pellicule repose sur une base constituée par du tissu spongieux extrêmement hémorragique et dont les caractères histologiques sont les suivants : la coupe normale à la surface de la plaie intéresse les deux versants de la zone cruentée. L'épithélium existe aux deux extrémités de la préparation et s'interrompt au centre, où il se termine par une mince lame en biseau. Il présente une couche profonde papillaire extrêmement découpée, proliférante, réalisant un aspect papillomateux typique. Dans cette région, les cellules du stratum granulosum sont en spongieuse et la courbe superficielle présente, par contre, une kératinisation normale. Au fur et

à mesure que l'épithélium se rapproche de la surface non épidermée, les papilles diminuent de longueur, se tassent les unes contre les autres et tendent à se coucher parallèlement à la surface, l'extrémité de la papille se dirigeant vers la périphérie. La spongieuse disparaît alors et les grains de kératohyaline deviennent bien visibles, ainsi que les ponts intercellulaires de la couche à épines. Aux points les plus épais, on peut compter dans les zones les plus étroites jusqu'à 20 assises de cellules. Dans la région immédiatement voisine de la plaie ouverte, les assises cellulaires diminuent de nombre jusqu'à se terminer en pointe par une à deux couches de cellules. En même temps, la basale unifie son dessin, l'épithélium devient plat, les papilles disparaissent.

La surface non épidermée est constituée de trois couches : une superficielle assez épaisse, formée uniquement de fibrine coagulée ; une moyenne faite d'un magma de globules rouges, polynucléaires et débris cellulaires ; une profonde très mince, représentée par des fibroblastes pénétrant la couche fibrino-cellulaire.

Le conjonctif sous-jacent à l'épithélium et à la zone non épidermée présente des modifications topographiques.

Dans la profondeur, l'aspect est identique dans toute l'étendue de la prolifération : fibroblastes orientés en tous sens, hystiocytes fixes englobés dans une substance fondamentale de moyenne abondance, quelques capillaires à endothélium plat.

Dans la région sous-malpighienne, le conjonctif s'oriente parallèlement à la surface, mais les cellules ne sont pas essentiellement différentes de celles de la région profonde, mis à part un feutrage dense au contact de la basale.

La zone sous-fibrineuse est, par contre, très différente. Les fibroblastes y présentent des contours indécis, les noyaux de densité accrue se pressent les uns contre les autres ; l'aspect général est plasmodial. Les vaisseaux sont très abondants, ce sont des capillaires de petit volume dont l'endothélium comprend 3 à 4 cellules qui suffisent à limiter la lumière. Ces cellules endothéliales sont intumescents : leur noyau volumineux saille dans la cavité et réduit la lumière. A noter que les capillaires réactionnels s'orientent en divers sens, mais qu'ils courent plus volontiers parallèlement à la surface que perpendiculairement à elle, comme dans un bourgeon charnu normal. Il faut encore noter la fréquence des hémorragies et l'absence complète d'infiltrats polynucléaires dans

toute l'étendue de la préparation, excepté au niveau de la couche fibrino-leucocytaire.

En somme, absence d'épidermisation, papillomatose hyperplasique et hyperplasie vasculaire, richesse extrême en éléments cellulaires de la couche conjonctive sous-fibrineuse surtout, orientation des cellules conjonctives parallèles à la surface. Telles sont les caractéristiques de ces tissus qui présentent à un degré extrême l'action locale de la vitamine A sur la régénération cellulaire.

Cette étude de l'action de la vitamine A utilisée in situ, donne l'impression que « c'est par son influence particulièrement intense sur le conjonctif que la vitamine A agit indirectement sur la reconstruction épithéliale ».

En vue d'étudier cette action de la vitamine A sur le conjonctif, Paillas et Escarras ont procédé à une nouvelle série de recherches que nous allons maintenant exposer.

Devant les difficultés techniques s'opposant à l'étude directe des réactions conjonctives in situ au cours de la cicatrisation des plaies vitaminées, les auteurs ont eu recours au procédé déjà employé par M^{me} Mazoue, qui consiste soit en une simple incision musculaire, soit en une injection intra-péritonéale de suspension de kiesselgur dans du liquide de Ringer. C'est à cette dernière technique qu'ils ont fait appel.

CONSTITUTION DE GRANULOMES PLEURAUX EN PRÉSENCE DE VITAMINE A.

L'injection de kiesselgur provoque la formation sur le péritoine pariétal et dans l'épiploon de granulomes dont l'étude microscopique permet de suivre l'encapsulation progressif par les fibrilles protoplasmiques.

Les expériences ont été faites sur des cobayes de poids, de race et de sexe identiques, recevant un régime normal comprenant une quantité suffisante de légumes verts.

Une injection de 5 milligrammes de grains de terre à foulon rendue aussi homogène que possible par décantation, dans 0 cc, 5 de Ringer, puis une dose 4 fois plus forte dans 2 cc de Ringer ont été faites.

Les réactions obtenues varient en fonction de la quantité de kiesselgur injectée. On constate, ainsi que M^{me} Mazoue l'a indiqué, la formation, au niveau du péritoine pariétal, d'un ou de plusieurs mamelons dont l'étude histologique permet de suivre l'encapsule-

ment progressif par les fibrilles protoplasmiques. Ces fibres apparaissent vers le 8^{me} jour. L'infiltration déterminée par les fibres collagènes tend à fragmenter le nodule. Cette réaction est typique mais son intensité est beaucoup moins grande avec de très faibles doses de kiesselgur (5 mgr.) ; avec 20 mgr. on obtient dans le grand épiploon des nodules réactionnels analogues.

Les mêmes injections ont été ensuite pratiquées en utilisant une solution de vitamine A à 3 %, puis de l'huile d'olive pure.

Avec la vitamine A : absence complète de granulomes pariétaux, mais au niveau de la rate en particulier, et aussi du foie, formation de brides extrêmement denses et adhérentes, saignant lorsqu'on les arrache et riches en fibres collagènes et néo-vaisseaux. Cette apparition est plus précoce et la prolifération plus active que dans les granulomes pariétaux.

Avec l'huile d'olive, on ne voit apparaître que des fausses membranes anhyestes inconsistantes, non organisées et vascularisées.

Cependant, l'inconvénient de ces injections dans le péritoine réside dans la dispersion des réactions obtenues dans la grande cavité. Aussi, pour tenter de mieux les localiser, les expérimentateurs ont-ils pratiqué, sur les conseils du Professeur Fauré-Frémiet, les injections dans la plèvre.

Trois groupes d'animaux furent faits :

Le premier groupe reçut des injections de 8 mgr. de kiesselgur en suspension dans du Ringer.

Le second, des injections de 8 mgr. de kiesselgur dans une solution huileuse de vitamine A.

Le troisième, des injections de kiesselgur dans de l'huile d'olive.

A date régulière, un animal de chacun des groupes fut sacrifié. Voici les résultats obtenus :

a) *Injection de kiesselgur dans du Ringer.*

Formation constante d'un granulome localisé, en général à la plèvre diaphragmatique de la dimension d'une tête d'épingle, sans réaction exsudative ou pleurale et sans réaction pulmonaire apparentes.

La formation de ces granulomes était nette le quatrième jour et l'aspect macroscopique restait identique à lui-même jusqu'au vingtième jour.

Formés d'abord par un coagulum de fibrine infiltrée de leucocytes, puis par une couche fibroblastique nette dès le 8^{me} jour, ces granulomes s'organisent vers le douzième jour en tissu de granulation. Autour de quelques capillaires néoformés, on peut voir avec une trame collagène importante la présence de nombreux fibroblastes et de quelques cellules rondes.

b) Injection de kiesselgur dans une solution de vitamine A.

Au quatrième jour, présence d'adhérences pleuro-pulmonaires très serrées hémorragiques ; au 9^{me} jour, elles sont encore plus nombreuses, formant un feutrage dense englobant le poumon dans toute sa hauteur. Ces caractères vont en s'accroissant jusqu'au vingtième jour, s'accompagnant d'un collapsus pulmonaire intense de déviation du cœur pouvant aller jusqu'à la symphyse péricardique totale, et d'une rétraction de la paroi très notable.

A la coupe, dès le quatrième jour, on voit le poumon recouvert d'une couche épaisse de fibrine pénétrée par les fibroblastes et pourvue d'axes vasculaires artério-veineux fréquents. A certains endroits, la fibrine prend un aspect feutré, feuilleté par suite de l'étiement parallèle des fibres dont l'aspect et l'affinité tinctoriale (bleu de Mallory et éosine), permettent d'affirmer la nature collagène. Des cellules rondes infiltrent ce nouveau tissu, de même qu'il existe de nombreux vaisseaux à endothélium mince unicellulaire avec points d'accroissement, ayant tous les caractères de néo-capillaires.

Du huitième au vingtième jour, ce phénomène s'accroît et s'exagère progressivement.

c) Injection de kiesselgur dans l'huile d'olive.

Les seules modifications obtenues résident dans la formation de plaques blanchâtres non adhérentes, plaquées contre la plèvre viscérale et de minces voiles déhiscentes qui gardent leur caractère sans se modifier jusqu'au vingtième jour. Ils paraissent constitués de mailles fibrineuses.

En conclusion, les réactions conjonctives déterminées par les grains de kiesselgur au contact d'une séreuse d'un cobaye normal, prennent un caractère particulier, en présence de vitamine A. Ce caractère est surtout défini par l'intensité énorme de la réaction et la formation particulièrement importante de néo-vaisseaux.

L'action du véhicule huileux est éliminée par les expériences

témoins. Les travaux de H. Binet ont montré, en outre, la rapidité et l'intensité du pouvoir absorbant de la plèvre pour l'huile.

Nous terminerons ce chapitre consacré à l'étude expérimentale de l'action de la vitamine A sur la régénération tissulaire, en montrant l'influence de la réserve hépatique sur le processus de la cicatrisation et notamment l'influence qu'a cette réserve sur les réactions spontanées du conjonctif.

CICATRISATION EN FONCTION DE LA RESERVE HEPATIQUE EN VITAMINE A

Réserve hépatique en vitamine A et vitesse de cicatrisation

Chevallier et Escarras, comparant les courbes de cicatrisation des plaies à évolution spontanée avaient été frappés par les différences considérables existant entre les différents sujets : en effet, malgré un poids identique, un régime toujours le même, l'équivalence des plaies, l'absence d'infection de celles-ci, certains cobayes cicatrisaient en quinze jours, tandis que d'autres ne se présentaient dans le même état qu'au bout de 30 à 32 jours. Ils pensèrent que ce fait pouvait être sous la dépendance de facteurs dépassant le cadre local du processus de régénération tissulaire et que certains éléments humoraux devaient entrer en jeu. Partant des données sur l'action de la vitamine A dans la genèse tissulaire et s'appuyant sur les recherches du Professeur Chevallier sur les différences de mise en réserve de cette vitamine dans le foie chez les cobayes, il leur apparut probable que ce facteur pouvait intervenir dans la vitesse de cicatrisation par voie sanguine.

Cette hypothèse était d'autant plus fondée que l'on connaît depuis les expériences de Chevallier et Espy (étude de la chronaxie motrice chez les cobayes), certaines des variations physiologiques importantes que l'on observe d'un sujet à l'autre, selon qu'il est pourvu ou non de réserve hépatique en vitamine A, variations qui tendent à démontrer l'action de ce facteur parmi ceux « qui constituent le terrain ».

Afin de vérifier cette hypothèse, deux lots d'animaux furent constitués, le premier comprenait des cobayes dont la réserve hépatique était élevée (60 à 100 unités de vitamine A par gramme de foie) ; le second des cobayes dépourvus de réserve. La vérification était faite par biopsie du foie et le dosage par la méthode spectro-photométrique dans l'ultra-violet — et les auteurs insistent

sur le fait que jamais les animaux ne furent mis à un régime de carence ou d'hypervitaminose qui aurait pu perturber les réactions biologiques.

Sur tous ces animaux, des ablations semblables de peau furent pratiquées et l'étude des courbes de cicatrisation spontanée ne fit que confirmer l'hypothèse d'où étaient partis les auteurs.

Alors que les animaux du premier lot montrèrent une cicatrisation rapide, variant de 13 à 18 jours, ceux du second lot ne présentèrent une cicatrisation complète qu'au bout d'une période allant de 23 à 32 jours.

Le phénomène est encore plus évident si, au lieu de considérer la durée totale de la cicatrisation, on observe le rapport existant entre la surface initiale de la plaie et la surface mesurée au dixième jour. Dans ces conditions, la moyenne s'établit à 6,7 pour les animaux avec réserve, à 3,1 pour les animaux sans réserve (moyenne calculée sur 10 animaux dans chacun des lots).

Les auteurs signalent que l'allure générale de la courbe de cicatrisation est restée toujours la même, ainsi que les caractères macroscopiques de la plaie.

Par contre, l'examen histologique des coupes pratiqué dans le laboratoire et sous la direction du Professeur L. Cornil, a révélé des différences notables en fin de cicatrisation entre chacun des deux groupes ; les différences portent sur la couche épithéliale et le tissu conjonctif.

L'épithélium néoformé des animaux avec réserve se caractérise par de nombreuses assises cellulaires (nombre toujours supérieur à 10) et par une prolifération en profondeur très importante pseudo-papillomateuse. Ces caractères s'opposent à ceux de l'épithélium, des animaux du second lot dont l'allure générale est plate, aplasique, le nombre des assises cellulaires n'étant alors jamais supérieur à 5 ou 6. Par contre, la région dermo-épidermique est beaucoup plus riche en substance fondamentale chez les animaux avec réserve, alors que le nombre de fibroblastes est supérieur chez les animaux témoins.

Et les auteurs concluent que la réserve hépatique en vitamine A constitue un des facteurs importants de la vitesse de cicatrisation et que, contrairement à ce qui avait été soutenu auparavant, les limites de cette vitesse ne peuvent entrer dans le cadre strict d'une formule mathématique.

Devant l'évidence de l'action humorale de la vitamine A sur la régénération épidermique et en possession des données fournies par l'étude de son action locale sur le tissu conjonctif, il restait à voir l'action que peut avoir la réserve hépatique sur ce même tissu.

II. — Réaction spontanée du tissu conjonctif d'un sujet en fonction de sa réserve hépatique en vitamine A

Ici encore, deux groupes d'animaux furent constitués les uns avec réserve (60 à 100 unités de vitamine A par gramme), les autres sans réserve, auxquels furent pratiquées des injections de 10 milligrammes de kieselgur dans du Ringer dans la plèvre droite. Sacrifiés à date fixe, les sujets de chacun des groupes montrèrent des différences étonnantes dans leurs réactions pleurales.

a) MACROSCOPIQUEMENT.

1) *Animaux avec réserve.* — Au sixième jour : formation extrêmement abondante de fausses membranes et symphyse pleuro-péricardo-pulmonaire et pariétale par des brides membraneuses et résistantes.

Au quinzième jour : forte rétraction thoracique droite avec collapsus pulmonaire important. Prolifération encore plus marquée des brides et symphyse pariéto-pulmonaire totale.

Au vingtième jour : mêmes constatations.

2) *Animaux sans réserve.* — Au sixième jour : fausses membranes sans consistance au niveau de la plèvre diaphragmatique.

Au quinzième jour : quelques adhérences disséminées et granulomes localisés à la plèvre diaphragmatique droite.

Au vingtième jour : mêmes constatations.

b) MICROSCOPIQUEMENT.

1) *Animaux avec réserve.* — Atélectasie pulmonaire par du tissu collagène fibroblastique comblant la cavité pleurale et centré en un de ses points sur un nodule à corps étranger, nodule circonscrit par les travées collagènes. Prolifération conjonctive, jeune et vaso-formatrice.

2) *Animaux sans réserve.* — Pas d'atélectasie pulmonaire, pas de nodule circonscrit ; épaissement pleural diffus comme on en trouve dans une simple pleurésie plastique.

Ces faits démontrent de façon absolue l'influence qu'a la vitamine A en réserve dans le foie sur la formation du conjonctif réac-

tionnel et l'action d'un élément à variations spontanées sur les réactions histogénétiques.

Il restait à savoir si la cicatrisation était surtout sous la dépendance du « terrain » et si certains facteurs d'ordre local (pigmentation, innervation, influence mécanique) ne l'emportaient pas quelquefois sur d'autres éléments humoraux. Chevallier et Escarras, afin d'éclaircir ce dernier point, pratiquèrent deux plaies égales dans des régions différentes chez un même animal. Dans une première série d'expériences, les excisions furent faites de part et d'autre de la colonne vertébrale au niveau des masses sacro-lombaires. Après quelques variations observées dans les trois premiers jours, les plaies s'égalisèrent et se cicatrisèrent avec un parallélisme étonnant.

Le rapprochement des plaies pouvant donner matière à objection, les plaies sur un second lot d'animaux furent faites aussi loin que possible l'une de l'autre, région fessière, crâne (région inter-auriculaire). La différence du temps de cicatrisation fut de 24 heures, ce qui peut être tenu comme négligeable.

Les expérimentateurs font remarquer que l'élasticité de la peau paraît avoir une influence notable : c'est ainsi qu'une plaie faite au niveau du rebord costal, région où la peau est mal fixée et mobile, met 9 jours de plus à se cicatriser qu'une plaie de siège lombaire où les téguments sont, au contraire, remarquablement fixés.

Il semble donc qu'à conditions d'élasticité égales, le processus cicatriciel obéisse pour une grande part, à une régulation d'ordre général.

Enfin, l'observation fortuite d'une dernière série de faits confinant cette fois au domaine de la pathologie permet aux auteurs de conclure encore à l'influence prépondérante « du terrain ».

Au mois de janvier 1937, on avait mis en expérience, dans un local du laboratoire particulièrement chauffé, deux groupes de quatre animaux sur lesquels on avait pratiqué des plaies. Pour le premier groupe, elles recevaient des applications locales de vitamine A. A partir du dixième jour, l'état général des cobayes s'altérant, tandis que la cicatrisation s'arrêtait pour les animaux à plaies non vitaminées, les sujets furent transportés dans une salle fraîche. Quelques dizaines d'heures après, l'état général s'améliorait, la cicatrisation des animaux du second groupe reprenait.

Au contraire, les animaux sur les plaies desquels était appli-

quée de la vitamine et dont la courbe de cicatrisation s'était maintenue jusque-là normale, marquèrent un temps d'arrêt très net.

Les auteurs pensent que tout s'est donc passé comme si ces derniers sujets après avoir, grâce à l'action locale de la vitamine A, pourvu à leur réparation tissulaire malgré la maladie, en subissaient le contre-coup après la disparition de la cause initiale. Pour les animaux du premier groupe, les facteurs humoraux ont joué immédiatement ; l'action locale de la vitamine A a suppléé, pendant quelques jours, à la déficience générale.

A la suite de ces nombreuses recherches physico-chimiques, biologiques et expérimentales sur la vitamine A, certains auteurs ont essayé d'élaborer des théories sur le mécanisme d'action général de cette vitamine sur la cellule et en particulier Joyet-Lavergne, qui tend à faire de la vitamine A un facteur de multiplication cellulaire par sa participation à l'un des éléments fondamentaux de la cellule « le chondriome ». La réaction de Carr et Price a permis à cet auteur de déceler au cours de multiples expériences faites et sur l'animal et sur les végétaux, la présence de vitamine A dans le chondriome de la plupart des cellules, d'où il déduit que la vitamine A prise dans le sens général (carotène et vitamine A proprement dite), participe à la constitution du noyau des cellules et en particulier du chondriome. Or, comme le chondriome est un élément essentiel de toute cellule vivante, la vitamine A est un constituant essentiel de toute cellule.

D'autre part, il admet que les cellules sont d'autant plus sensibles à la carence en vitamine A que le rôle joué par leur chondriome est plus important. Il rapproche de ce fait que les besoins de l'organisme en vitamine A sont accrus aux périodes d'intensité maxima des multiplications cellulaires : croissance, puberté.

Quant à l'action intime de l'action cellulaire de la vitamine, elle résiderait dans les propriétés réductrices de ce corps, propriétés qui s'exerceraient sur le glutathion, catalyseur indispensable des combustions cellulaires.

Ainsi donc, la vitamine A aurait un rôle fondamental non seulement sur la trophicité, mais encore sur la multiplication cellulaire dont elle constituerait, avec le glutathion, un des deux facteurs indispensables à sa vie.

Le mécanisme de la multiplication cellulaire semble particulièrement s'appliquer à celui qui correspond à la croissance et à la vitalité du conjonctif et on a bien l'impression que c'est par cette

action sur le conjonctif que la vitamine A agit indirectement sur la reconstruction épithéliale.

Ce rôle cellulaire représente, nous le pensons, l'action fondamentale de la vitamine A, ce qui nous permet de conclure, avec le Professeur Chevallier, que la vitamine A, bien qu'elle participe à un grand nombre de processus d'ordre général très différents les uns des autres, « n'est pas un facteur d'utilisation alimentaire au sens habituel du mot comme d'autres vitamines ».

DEDUCTIONS CLINIQUES PRATIQUES ET, EN PARTICULIER, LES APPLICATIONS CHIRURGICALES DE LA VITAMINOTHERAPIE LOCALE

Parmi les améliorations certaines apportées ces dernières années au traitement des plaies évoluant vers la cicatrisation par deuxième intention, il en est une qui, nous semble-t-il, doit être placée au premier rang, la vitaminothérapie locale.

Les résultats que l'on peut en attendre en clinique sont contenus dans les conclusions émises par MM. Chevallier et Carcassonne à la Société de Chirurgie de Marseille, en mars 1936 :

« La vitamine A provoque le bourgeonnement des plaies, elle régularise ce bourgeonnement, elle active l'épidermisation, elle ralentit la suppuration ».

Alors que la marche vers la cicatrisation d'une plaie bénéficiant par ailleurs pour son traitement de toutes les améliorations connues jusqu'à l'avènement de la vitaminothérapie, entre autres le pansement rare, ne se fait qu'avec lenteur et d'une façon capricieuse : progression rapide les premiers jours, suivie d'une période au cours de laquelle le processus de régénération semble arrêté pour reprendre quelques temps après son cycle, l'évolution d'une plaie vitaminée est caractérisée, au contraire, par une cicatrisation rapide et progressive. Dès les premières applications, on peut voir apparaître un bourgeonnement important qui rapidement occupe le fond de la surface cruentée, prend un aspect congestif et hémorragique, tandis que de son côté l'épidermisation progresse de jour en jour avec régularité, phénomènes qui aboutissent à une fermeture rapide de la plaie par une cicatrice d'excellente qualité, faite de tissus souples et ne se différenciant parfois des tissus sains environnants que par une simple dépigmentation.

En résumé, les effets de la vitamine A se traduisent cliniquement par une évolution plus simple et plus rapide de la plaie : apparition du bourgeonnement, régularité de la cicatrisation, souplesse des tissus de cicatrice.

LES INDICATIONS

Toutes les pertes de substance du revêtement cutané et des muqueuses évoluant vers la cicatrisation « par deuxième intention », seront justiciables de la méthode.

Les plaies récentes

Les plaies qui, pour une raison quelconque n'ont pu être suturées, ont une cicatrisation nettement accélérée, que ces plaies soient d'origine traumatique, contuses ou non, d'origine chirurgicales (phanestiel, incision et mise à plat des trajets fistuleux, de l'anus notamment, incision de foyers phlegmonneux, anthrax, abcès froids, etc. . .).

L'infection des plaies n'est pas une contre-indication à la méthode. Chevallier et Carcassonne utilisent la vitaminothérapie locale dans ces cas là. Ils signalent un ralentissement de la suppuration, une chute de la courbe thermique, une amélioration de l'état général. Cette opinion n'est cependant pas celle de tous les auteurs. R.-M. Coste, entre autres, s'abstient de toute application vitaminée tant que du pus abondant se forme. Il ne les commence qu'à la fin de la période suppurative.

Si, cependant, on veut utiliser, dans le traitement d'une plaie infectée, la vitamine A en applications locales et que l'on veuille désinfecter cette plaie, il ne faudra se servir que d'un antiseptique faible et réducteur (le bleu de méthylène, par exemple, en solution à 0,35 pour mille). Nous insistons sur l'emploi qui doit être fait d'un *antiseptique réducteur* et non oxydant. Un tel corps, employé simultanément à la vitaminothérapie locale, ne pourrait amener que des échecs, et cela se conçoit très bien, si l'on se rappelle la facilité énorme avec laquelle s'oxyde la vitamine A.

OBSERVATION I. — (*Professeur Carcassonne*).

Ricc. . . , 47 ans.

Artérite du membre inférieur. Gangrène de l'extrémité des orteils.

Amputation de Sims économique. Infiltration lombaire associée.

Le Sims est laissé largement ouvert.

En 51 jours, et en dépit des phénomènes artériels par pansements à la vitamine A, la cicatrisation est obtenue.

OBSERVATION II. — (*Professeur Carcassonne*).

Bau. . . , 51 ans.

Artérite du membre inférieur.

Amputation de cuisse tiers moyen le 11 décembre 1938.

Tout est laissé ouvert.

Vitamine A 313 en applications locales et en injections intra-musculaires.
Cicatrisation très accélérée, 44 jours après, le dernier bourgeon a disparu.

OBSERVATION III. — (*Professeur Carcassonne*).

Au..., 21 ans.

Janvier 1938, hématome suppuré dans la cicatrice d'une incision de Pharyngien.

Vitamine A 313.

Cicatrisation complète en 17 jours.

OBSERVATION IV. — (*Professeur Carcassonne*).

Ruffé..., 65 ans.

Hystérectomie élargie pour néo du corps de l'utérus.

Mickulicz. Dans la plaie est versée de la vitamine A 313.

Cicatrisation très rapide en 42 jours.

OBSERVATION V. — (*Professeur Carcassonne*).

Duf... Henri, 20 ans.

Fracture ouverte du bras droit par accident d'automobile.

Nettoyage chirurgical, réduction et appareillage au moyen de fils de crin, plaie laissée largement ouverte.

Pansement à la vitamine A 313.

Guérison par première intention en deux mois et demi.

OBSERVATION VI. — (*Professeur Carcassonne*).

Can..., 23 ans.

Hématome suppuré dans une plaie d'appendicectomie mise à plat.

Pansements à la vitamine A.

Cicatrisation en 20 jours.

Les plaies atones

Celles-ci bénéficient tout particulièrement des applications locales de vitamine A. On voit rapidement le fond de la plaie prendre un aspect congestif, tandis que de nombreux bourgeons apparaissent. A la périphérie, l'épidermisation à son tour reprend et en quelques jours une plaie désespérément atone arrive parfois avec une rapidité surprenante à cicatrisation complète.

OBSERVATION I. — (Salle Périclès, Conception, à Marseille, Service du Docteur Cassoute).

Borto... Félix, 12 ans.

Entre à la Conception, le 27 février 1937, pour infection éberthienne probable et « plaies congénitales » des deux cuisses.

Fièvre typhoïde sévère avec rechute vers le 20 mars 1937.

Chez ce petit typhique, on note la présence sur la face interne des cuisses de deux plaies sensiblement symétriques arrondies de 8 cm. de diamètre; plaies atones sanièuses.

Ces plaies, qui n'ont aucun rapport avec l'évolution de la fièvre, datent de la plus tendre enfance du sujet.

Le 4 avril 1937, les plaies sont nettoyées à l'éther et au sérum physiologique, puis on applique de la solution à 3 % de la vitamine A (A 313) et l'on recouvre de quelques gazes stériles.

Le 7 avril 1937, les plaies des cuisses sont en voie d'épidermisation. On continue les applications locales de vitamine A tous les trois jours.

Le 30 avril 1937, chez cet enfant très bien portant alors, les plaies cutanées sont complètement épidermisées, la cicatrice est constituée par de la peau normale, souple, mobile sur les plans profonds, mais très légèrement dépigmentée.

Il est à noter, dans cette observation, que des traitements multiples institués successivement bien avant l'entrée de cet enfant à l'hôpital, n'avaient jamais donné aucun résultat et que depuis longtemps toute thérapeutique avait été abandonnée.

OBSERVATION II. — (*Professeur Carcassonne*).

Cam. . . Raoul, 38 ans.

Phlegmon de la loge postérieure de la jambe gauche.

Incision le 17 septembre 1935.

Le 30 octobre, plaie lente à se cicatriser et qui, malgré l'immobilisation plâtrée, ne fait aucun progrès.

Le 6 novembre 1935, moitié supérieure de la plaie : pansements ordinaires. Moitié inférieure de la plaie : pansements à la vitamine A.

Le 8 novembre, partie supérieure du pansement recouverte d'un pus épais et verdâtre. Partie inférieure recouverte d'une sérosité roussâtre. Bourgeons plus volumineux à ce niveau.

Le 2 décembre, cicatrisation complète à la partie inférieure et le malade commence à marcher.

Le 15 janvier, le malade est complètement guéri.

A noter la différence de vitesse de cicatrisation pour les deux régions. Cicatrisation complète pour la partie vitaminée le 2 décembre, alors que la partie non vitaminée ne se présente dans le même état que le 16 janvier.

OBSERVATION III. — (*Service du Docteur G. Jean, Hôpitaux de Toulon*).

Zamp. . . Valentino.

Entre le 24 avril à la suite d'un accident du travail survenu dans une carrière.

Il présente une large plaie contuse s'étendant sur la face externe de la cuisse droite sur une longueur de 35 cm.

On intervient immédiatement, excision de toutes les parties contuses et dévitalisées. Il reste une perte de substance énorme, on draine et on panse au Dakin.

Les premiers jours de juin, la plaie suppure abondamment (puis épais verdâtre) et est recouverte de gros bourgeons mous et exubérants.

On commence la vitamine A (A 313) que l'on applique seulement sur la partie inférieure de la plaie, la partie supérieure étant toujours pansée au Dakin. Le pansement vitaminé est laissé en place trois jours, l'autre est refait quotidiennement.

Lorsque après trois jours on enlève le pansement à la vitamine, une nette différence se manifeste. La partie traitée par A 313 présente une amélioration notable, les bourgeons s'aplatissent, durcissent et deviennent très rouges. La suppuration diminue. Tout autour de la plaie l'épidermisation est active.

Au bout de trois pansements, on constate une vitesse de cicatrisation bien supérieure à celle de l'autre partie. La suppuration est presque tarie.

En août, la plaie est à peu près guérie, on constate à la partie inférieure une cicatrice de surface beaucoup plus réduite.

OBSERVATION IV. — (*Personnelle, Service du Docteur Jean Georges, Hôpitaux de Toulon*).

Mus. . . Roger, 17 ans.

Entre à l'hôpital le 4 octobre pour fistule purulente au niveau d'une incision de Jalaguier.

Le 10 octobre, mise à plat.

Le 25 octobre, plaie opératoire complètement atone sans tendance aucune à la cicatrisation d'une étendue de 6 cm. sur 2 cm. environ.

Le 26 octobre, on commence les pansements à la A 313. Ils sont renouvelés tous les trois jours. Tous les trois pansements, la plaie reste, durant 24 heures, recouverte de gazes stérilisées, imbibées de sérum physiologique, ceci afin d'éviter des phénomènes d'hypervitaminose locale.

Dès les premiers pansements, la cicatrisation a fait des progrès extrêmement rapides.

Le 20 novembre, la plaie ne présente plus que les dimensions suivantes : 1 cm. sur 0,5 cm.

A partir de ce moment-là la cicatrisation s'effectue d'une façon beaucoup plus lente.

Le 5 décembre, le malade est évacué sur un hôpital régional pour convalescence. A son départ, la cicatrisation est presque totale, il ne persiste qu'une surface cruentée de quelques millimètres carrés.

OBSERVATION V. — (Personnelle).

Schiav... Josselyne, sept semaines.

Plaie atone du tiers moyen de la face postérieure de la cuisse gauche. Ulcération de 2 cm. de longueur, 5 millimètres de largeur assez profonde. Cette ulcération est apparue environ au quinzième jour, après la naissance.

Pansements à la vitamine A 313 commencés le 20 novembre.

Le 10 décembre, cicatrisation complète.

A noter qu'avant d'être traitée par la vitamine, diverses thérapeutiques avaient été appliquées, sans que pour cela l'ulcération voit son extension s'arrêter.

Les brûlures

La vitaminothérapie préconisée par de nombreux auteurs et parmi eux Chevallier, Carcassonne, Luccioni et Harn, a amélioré, dans des proportions considérables, le pronostic de cet accident souvent redoutable que constitue une brûlure.

Dans tous les cas où la vitaminothérapie a été utilisée, la cicatrisation a été accélérée, l'infection inexistante, la rétraction post-cicatricielle évitée.

Les résultats sont remarquablement rapides, c'est ainsi que l'on peut voir, en moins de deux semaines, cicatriser des brûlures pour lesquelles le pronostic porté était de un mois ou deux.

Les pansements sont indolores. La cicatrice obtenue est parfaitement mobile, sans bourrelets, et l'on n'observe plus ces cicatrices rétractiles ou adhérentes qui assombrissaient dangereusement le pronostic des brûlés des membres. Enfin, sur l'état général, la vitamine A semble avoir, par absorption, la plus heureuse influence ; les accidents toxémiques sont toujours atténués, parfois évités. La fièvre, quand elle existe, tombe rapidement.

OBSERVATION I. — (Service du *Professeur Fiolle*, clinique chirurgicale de la Conception. *Chevallier, Carcassonne, Luccioni*).

Mor..., 28 ans, marin espagnol.

Brûlure par des jets de vapeur sur toute la partie droite du dos. La brûlure intéresse tout l'hémithorax droit, le creux de l'aisselle et toute la face dorsale du membre supérieur droit. Une autre brûlure s'étend sur la face externe de la jambe et du pied droit. Les brûlures sont profondes avec état général grave. Température 39°.

Oligurie : 1 litre par 24 heures.

Le premier pansement est fait le 1^{er} octobre 1936.

On enlève par plaques la peau calcinée. La plaie suppure. On étend sur la surface brûlée une solution de vitamine A dans l'huile de foie de morue. Maintien à l'air sur des draps stérilisés ; les pansements suivants comprennent des attouchements au bleu de méthylène à 0,25 pour mille alternant avec des applications de vitamine A diluée dans l'huile de foie de morue. Les pansements ont lieu tous les deux jours.

Au quinzième jour, cicatrisation complète : cicatrice souple, indolore.

A souligner :

1° La disparition des douleurs après les attouchements ;

2° Evolution de la courbe thermique atteignant 37° au neuvième jour ;

3° La récupération rapide d'un bon état général et d'une diurèse normale.

OBSERVATION II. — *Andrès... M...*, marin espagnol, 28 ans.

Brûlures très graves par jets de vapeur intéressant les deux membres supérieurs (au niveau desquels les tendons extenseurs sont complètement à nu), la face et le crâne, de larges îlots au niveau de la face postérieure du thorax. A l'arrivée (trois jours après l'accident), les plaies suppurent et sont recouvertes d'une peau calcinée sous laquelle il y a de véritables clapiers.

Etat général très grave, température à 40, oligurie : 400 cm³ par 24 heures.

1^{er} octobre 1936 : décapage chirurgical de toutes les plaies, badigeonnage au bleu de méthylène. Mise à l'air. Application d'huile de foie de morue plus vitamine A, continuée tous les deux jours. Signes nets de bronchopneumonie.

Au quinzième jour, la température, qui était tombée, reprend, mais l'état pulmonaire l'explique facilement. Cependant, quelques jours plus tard, l'état général est transformé, la cicatrisation est parfaite à la face et au dos. Au niveau des membres supérieurs, la cicatrice recouvre le tiers de l'étendue des brûlures.

Au vingt-huitième jour, elle est achevée, les mouvements des doigts sont tous possibles.

OBSERVATION III. — (*Professeur Carcassonne*).

Ben Soum..., 40 ans.

Large plaie par brûlure de l'hypochondre gauche par huile bouillante.

Application de vitamine A 313.

Cicatrisation très rapide nettement accélérée.

Il n'a pas été nécessaire de pratiquer les greffes envisagées au début du traitement.

OBSERVATION IV. — *Personnelle, Service du Docteur Jourdan, Hôpitaux de Toulon*.

Rid... Paulette, 23 ans.

Entre à l'hôpital le 1^{er} octobre 1944 pour brûlure étendue du premier degré intéressant le membre supérieur droit, de la partie moyenne du bras, aux extrémités digitales. Le pli du coude et les espaces interdigitaux sont particulièrement atteints.

Etat général satisfaisant, apyrexie.

La malade ne se montre que dix jours après l'accident (brûlure par cire enflammée), les traitements divers institués durant ce laps de temps ayant totalement échoués.

Le 2 octobre 1941, nettoyage de la plaie.

Application sur la surface brûlée d'une solution de vitamine A diluée dans de l'huile de foie de morue qui amène dans les heures qui suivent, une atténuation très marquée des douleurs.

Le 18, la cicatrisation est en bonne voie.

Le 26, la malade sort guérie.

Cicatrice souple dans toute son étendue, légèrement dépigmentée, résultat fonctionnel parfait.

Chirurgie osseuse

Les interventions chirurgicales sur le tissu osseux pour : ostéomyélites, greffes osseuses, ostéopériostites, etc., bénéficient également de la vitaminothérapie. Les deux observations qui suivent, l'une du Professeur Massabuau, de Montpellier, l'autre du Professeur Carcassonne, de Marseille, montrent bien l'intérêt qu'il y a à adjoindre, à l'acte chirurgical, l'action régénératrice de la vitamine A sur les tissus.

OBSERVATION I. — Ostéomyélite de l'extrémité supérieure du radius droit (Clinique Mutuelle de Montpellier, opérateur *Docteur Massabuau*).

Fillette de 15 ans, chute sur le coude droit, se présente à la consultation de l'hôpital un mois après (10 février). On note localement une tuméfaction douloureuse de la partie externe du coude droit. Etat général : rien à signaler.

On porte cliniquement le diagnostic : fracture consolidée de l'extrémité supérieure du radius droit.

On pratique une radiographie qui décèle : extrémité supérieure du radius droit boursoufflée — lacunes floues : diagnostic « *ostéomyélite* ».

On trépane le lendemain, on est obligé de faire une trépanation importante entraînant une perte de substance qui nécessite la pose d'un appareil plâtré par crainte d'une fracture spontanée (immobilisation en supination). On panse, après l'intervention, au baume Meurière : on fenêtre le plâtre.

Le 20 février 1939, premier pansement à la vitamine A. On retire la mèche au Meurière, on curette légèrement et on panse à l'aide de gazes imbibées complètement de A 313 à 3 %, inéchant la plaie aussi profondément que possible (mèches très tassées), pansements tous les trois jours. La perte osseuse se comble rapidement au point qu'il est impossible de mécher au sixième pansement.

On fait encore un septième et huitième pansement sans mèche, la vitamine étant répandue sur les parties molles seulement. Les deux derniers pansements sont mis à profit pour rapprocher les bords à l'aide d'un leucoplaste.

Au neuvième pansement, la cicatrisation est complète.

La cicatrice se réduit à la trace d'un coup de bistouri à la partie supéro-externe de l'avant-bras droit. Plus aucun signe clinique (fonctionnel en particulier).

Le 21 mars 1939, la malade sort complètement guérie.

En résumé, l'examen radiographique a montré :

18 Février 1939, lésions d'ostéomyélite.

21 Février 1939, radio post-opératoire montrant la perte de substance osseuse entraînée par la trépanation large qui était nécessaire.

21 Mars 1939. La perte de substance est comblée complètement par un tissu osseux beaucoup plus transparent, semblant représenter des travées osseuses en voie de calcification.

Image claire, travées osseuses de densité inférieure à l'os voisin. Mais il n'y a plus de plaie osseuse. Cicatrisation osseuse et des parties molles complète sans jamais aucune trace de fistulisation.

OBSERVATION II. — (Professeur Carcassonne).

Tiss. . . Henri, 14 ans.

En mars 1938, mise en place d'un greffon tibial dans la gouttière para-vertébrale pour scoliose mal compensée (scoliose en S).

Dans le lit du greffon est versée de la vitamine A 313.

Au bout de un mois et demi, prise du greffon et constitution de la synostose vertébrale avec prolifération osseuse.

Greffes cutanées

La méthode a donné, ici encore, d'excellents résultats. Utilisée notamment par Long et Huard, dans les suites d'une greffe importante de peau totale où, malgré le siège peu favorable du tissu à remplacer, la face antérieure du tiers supérieur de la jambe, tissu scléreux, cicatriciel, le greffon prit dans une grande étendue. Là où il ne prit pas, parfaitement, la vitamine détermina un bourgeonnement actif qui donna une peau de belle qualité. Les auteurs utilisèrent la vitamine en applications locales et en injections intramusculaires.

OBSERVATION. — (Long et Huard).

M^{me} F... présente au tiers supérieur de la face antérieure de la jambe droite, une cicatrice noire irrégulière de 10 cm. sur 15 cm due à trois blessures successives de la région aux âges de 5, 12 et 30 ans, et s'étant accompagnées d'infection locale. Cette cicatrice est légèrement adhérente à la crête tibiale. Sur la demande de la malade on procède, le 22 mai 1937, à une greffe cutanée.

Premier temps. — Prélèvement sur la cuisse d'un greffon total, soigneusement dégraissé de 12 cm. sur 15 cm. avec suture immédiate de la plaie avec des fils métalliques.

Deuxième temps. — Ablation de la cicatrice et application du greffon maintenu par quelques fils de lin et quelques agrafes de Michel.

Pansement avec la pommade à l'amunine, additionnée de quelques gouttes de vitamine A 313 en injections intra-musculaires.

Pansement du greffon tous les deux jours avec A 313, d'abord seule, puis associée à l'huile de foie de morue.

Exeat le 12 juillet 1937, résultats excellents.

Troubles trophiques

1° PAR ALTÉRATIONS VASCULAIRES.

Les ulcérations, les nécroses secondaires aux oblitérations vasculaires sont particulièrement sensibles à l'influence de la vitamine A et parmi cette première catégorie de troubles trophiques, il

semble que ce soient les ulcères variqueux dont le traitement ne peut souvent venir à bout qui aient bénéficié, pour une large part, de cet excellent agent de rénovation cellulaire que constitue la vitamine A.

OBSERVATION I. — (Personnelle, service du *Docteur Jourdan*). Hôpitaux de Toulon.

Ulcération étendue au niveau d'une ancienne greffe cutanée.

M^{me} Le Men..., 62 ans, entre à l'hôpital le 13 juin 1941 pour une ulcération allongée à tendance extensive de 13 cm. sur 4 cm., évoluant depuis cinq à six mois au niveau d'une ancienne greffe cutanée faite vingt ans auparavant pour brûlure de la face antéro-externe de la jambe droite partie moyenne.

Après nettoyage de la plaie et pansement pendant 48 heures au sérum physiologique (plaie pansée auparavant avec des antiseptiques du type Dakin), les applications vitaminées sont commencées le 16 juin 1941.

Dès le deuxième pansement, le fond de la plaie devient congestif.

Les pansements sont renouvelés tous les trois jours, on intercale de temps à autre des pansements au sérum physiologique qui sont laissés 48 heures en place, ceci afin d'éviter l'hypervitaminose locale.

Le 26 juillet 1941, la cicatrisation est totale, la malade sort guérie le 30 juillet 1941.

OBSERVATION II. — (*Docteur Sureau*).

M^{lle} L... Georgette dixième pare de 39 ans, admise à la Maternité de Créteil, en mars 1938, pour un cas gynécologique.

A l'examen de cette malade, on constate des varices considérables au niveau des deux membres inférieurs et surtout au niveau du tiers inférieur de la face interne de la jambe gauche.

Un ulcère variqueux apparut au niveau de la jambe gauche deux ans auparavant à la suite d'un traumatisme. Au bout de quelques mois, cette ulcération, qui avait atteint les dimensions de 10 cm. de long environ sur 5 de large, devint le siège de douleurs lancinantes. Cette ulcération diminua de dimensions au bout de quatre mois de repos, puis augmenta de nouveau à l'occasion d'une grossesse.

A son entrée dans le service, la malade présente une ulcération suintante à contours nets à fond grisâtre indolore à la pression, mais douloureuse spontanément, recouverte par place, de squames jaunâtres.

Le traitement par applications locales de vitamine A apporte en quelques jours une amélioration notable et au bout d'un mois la malade, qui a repris ses occupations, apparaît complètement cicatrisée.

La malade a été examinée par la suite, son ulcération n'a pas reparu, bien qu'elle ait repris son travail.

OBSERVATION III. — Ulcère variqueux (*Docteur Sureau*).

M^{me} A... Yvonne huitième pare de 37 ans.

Enceinte de six mois et demi, entre dans le service, en 1938, pour ulcère infecté situé au tiers moyen de la jambe gauche. Le début remonte à sept mois environ avant le début de la grossesse. L'ulcération mesure 5 cm. sur 3. A quelques centimètres d'un bord de cette ulcération, on notait une érosion à tendance ulcéreuse. C'était un nouvel ulcère en voie de formation. Les deux membres inférieurs présentaient de nombreuses varices.

Applications locales de vitamine A.

Celles-ci ne paraissent pas donner un résultat suffisamment rapide, on adjoint au traitement deux injections autour de l'ulcération, de la solution de vitamine A injectable.

L'injection est douloureuse et donne lieu dans les jours qui suivent à une réaction périphérique caractérisée par de la rougeur. Puis, en quelques jours, la cicatrisation accuse de rapides progrès et devient complète en huit jours.

OBSERVATION IV. — Personnelle. (Service du *Docteur Jean G.*), Hôpitaux de Toulon.

Pasc... Hervé, 40 ans, navigateur.

Entre à l'hôpital, le 3 novembre 1941, pour ulcère variqueux évoluant depuis une dizaine de jours au niveau du tiers moyen de la crête tibiale de la jambe droite.



10 Novembre

A l'examen, on se trouve en présence d'un ulcère dont les dimensions sont données par le schéma (calque), le fond est recouvert par un exsudat séro-purulent, les bords sont décollés dans le tiers inféro-interne, les téguments environnants sont pigmentés noirâtres, froids (cicatrice à ce niveau d'une plaie par balle datant du 5 septembre 1940 — extraction de la balle le 23 septembre), présence d'un léger œdème bimalléolaire.

On note dans les antécédents du malade une phlébite à bascule en août 1939 (guérison au bout de deux mois).

Les premiers jours d'hospitalisation, les soins se bornent à un nettoyage soigneux de l'ulcère à une immobilisation complète du membre et à des applications de mercurochrome à 2 %, ce qui n'amène aucun changement sensible.

Le 10 novembre 1941, pansement à la vitamine A 313 qui amène une rapide sédation des douleurs lancinantes qu'éprouvait le malade.



28 Nov.

Tous les trois jours, le pansement à la vitamine est enlevé et remplacé par un pansement au bleu de méthylène à 0,35 pour mille qui est laissé 48 heures.

Le 28 novembre 1941, on note une amélioration extrêmement importante, la surface ulcérée a diminué d'environ de la moitié (voir schéma). Le bourgeonnement étant extrêmement marqué, un nitrage des bords est nécessaire.

Le 30 novembre 1941 : interruption du traitement pour manque de produit utilisé (A 313).

Comme Balachowsky, en 1936, le signalait, et comme tous les auteurs qui ont utilisé la méthode, nous avons pu remarquer dans tous les cas où nous avons employé la vitamine A en applications locales, une sédation rapide des phénomènes douloureux.

Dans le traitement de certains ulcères variqueux particulièrement rebelles, Sureau préconise l'injection sous-cutanée au bord de l'ulcère de solution de vitamine A injectable, injection qui reste, bien entendu, associée aux applications locales. Cette injection est destinée à favoriser la prolifération du tissu conjonctif et à provoquer un bourgeonnement plus intense par le fond. Deux précautions sont essentielles :

Il faut injecter en couronne une faible quantité de vitamine A en la faisant pénétrer aussi loin que possible sous l'ulcération. On

pourra injecter ainsi un dixième à deux dixièmes de centimètre cube de solution dans la seringue de Barthélemy, avec 4 ou 6 points d'entrée. Les injections sont douloureuses.

Il convient de ne pas répéter l'injection avant 5 jours à une semaine et entre temps d'user du pansement local à la vitamine A renouvelé une fois, par exemple.

Sureau a pu comparer la vitesse de cicatrisation, toutes choses étant sensiblement égales d'ailleurs, entre un ulcère traité par injections et applications locales et un autre uniquement par applications locales. Pour lui, il est hors de doute que le procédé par injections est le plus rapide.

2° PAR ALTÉRATIONS DYSCRASIQUES.

La plaie infectée du diabétique constitue le type des lésions de ce genre. Les pansements vitaminés en luttant à la fois contre l'infection et l'atonie cellulaire, sont le meilleur adjuvant du traitement général par l'insuline. Derot semble avoir été le premier à utiliser la méthode dans ces cas là.

3° PAR ALTÉRATIONS ANGIO-NEURO-TROPHIQUES.

Au premier rang des phénomènes morbides créés par des altérations angio-neuro-trophiques, se placent les escarres dont on connaît la résistance souvent décevante, à toute les thérapeutiques qu'on leur applique et les dangers toxi-infectieux qu'elles font courir aux malades qui en sont porteurs. Dangers d'autant plus grands, qu'il s'agit en général de sujets affaiblis par un long et grave état de maladie comme, par exemple, les typhiques, les paraplégiques, les vieillards atteints de fracture du col du fémur ; chez de tels sujets, dont la résistance organique est extrêmement diminuée, on voit dans d'assez nombreux cas les phénomènes de rénovation cellulaire se réveiller, le comblement de l'escarre s'amorcer, s'accélérer, pour arriver enfin à cicatrisation.

De ces troubles trophiques, nous rapprocherons les radio-dermites dont la thérapeutique par la vitamine A a donné entre les mains de nombreux auteurs (Sohier et Ginersyiez, Bellot, Nahan et M^{lle} Marquis) pleine satisfaction.

OBSERVATION I. — (Service de clinique médicale infantile de la Conception, Marseille).

Escarres très profondes au cours de typhoïde grave.

Toc... Arthur, 9 ans.

Hospitalisé le 10 septembre 1937, présente, au cours d'une typhoïde grave,

un syndrome hémorragique : purpura, méiopragie des tissus superficiels (peau surtout) des escarres multiples et profondes qui débutent fin octobre 1937.

3 novembre 1937 : fragilité extrême de la peau qui s'enlève avec le spara du pansement des escarres. Taches ecchymotiques sur les jambes toujours très marquées. Escarres siégeant au sacrum, aux hanches de chaque côté, aux cuisses. L'escarre de la hanche gauche s'étend et creuse en profondeur depuis le 27 octobre surtout.

Après nettoyage à l'éther et au sérum physiologique, pansement de chaque escarre à la vitamine A.

Les pansements sont renouvelés tous les trois jours.

13 Novembre 1937 : Les escarres sont en bonne voie, mais l'escarre gauche trochantérienne est très profonde; le grand trochanter est mis à nu et visible. Les pansements vitaminés sont continués.

31 Décembre 1937, on note le parallélisme de l'amélioration générale et de la cicatrisation des plaies.

10 Janvier 1938 : Etat général amélioré considérablement, les plaies bourgeonnent.

25 Janvier 1938 : Bon état général, les plaies se cicatrisent rapidement.

13 Février 1938. On passe l'enfant en chirurgie pour traitement orthopédique (raideur de la jambe, du genou et du cou-de-pied).

10 Juin 1938 : Le malade sort complètement guéri.

Enorme cicatrice souple à la région sacrée aux deux hanches et aux cuisses.

Pertes de substance muqueuse

La fréquence après les accouchements dystociques de ces ulcérations grisâtres vagino-périnéales, réalisant de petites escharres recouvertes d'un enduit diphtéroïde est bien connue. Surreau, au Congrès de Médecine de Marseille de 1938, a rapporté une douzaine de cas, où par l'application de vitamine A les succès furent constants. L'application était faite tous les deux jours à l'aide d'une petite mèche vaginale et par projection avec une seringue sur le périnée.

Un cas particulièrement intéressant a été observé par l'auteur chez une infirmière atteinte d'une ulcération très douloureuse de la fourchette. Après l'échec des topiques habituellement employés, la cicatrisation complète a été obtenue en trois jours.

En 1937, déjà, Long et Huard, avaient publié des cas analogues. Dans le premier cas, il s'agissait d'une déchirure du 2^{me} degré, dans laquelle fut répandu le contenu d'une ampoule de vitamine A 313 avant de la suturer par des crins prenant largement les tissus.

Dans les deux autres cas, il s'agissait de déchirures traitées d'abord par de simples crins, mais où les fils vaginaux cédèrent et déchirèrent les tissus, alors que le bloc périnéal tenait. Des compresses imbibées de solution huileuse de vitamine A furent maintenues sur les plaies muqueuses.

Dans ces trois cas, ce qui frappa le plus les auteurs, c'est la vitesse de cicatrisation.

Nous avons nous-même eu l'occasion d'utiliser la méthode dans un cas de déchirure du périnée intéressant partiellement le sphincter, survenue à la suite d'un accouchement dystocique ayant nécessité une application de forceps haut dans l'excavation. La réfection fut faite immédiatement. Dans les jours qui suivirent, les points vaginaux lâchèrent, déchirant les tissus et entraînant une désunion de la partie médiane de la suture sur 3 centimètres d'étendue. Des gazes imbibées de vitamine A renouvelées tous les 3 jours, furent appliquées sur la plaie muqueuse qui, au douzième jour, était complètement cicatrisée. (M^{me} Merl... Joséphine, Service de la Maternité, Hôpitaux de Toulon).

Fistules

Trois observations, que nous empruntons à M. le Professeur Carcassonne et à MM. Long et Huard, montreront les services que peut, dans certains cas, rendre la vitaminothérapie.

On sait combien les fistules vagino-rectales n'ont aucune tendance à la guérison spontanée. Malgré des interventions complexes et délicates, un résultat n'est pas toujours obtenu. Dans l'observation qui suit, l'action épithélisante de la vitamine A a paru extrêmement nette et heureuse, puisqu'elle a provoqué la guérison complète et sans intervention.

OBSERVATION I. — (Long et Huard).

M^{me} H... présente un prolapsus utérin du troisième degré avec lésions de la muqueuse cervicale.

Dans les antécédents, trois accouchements dont le dernier, en 1932, se fit en siège et nécessita une grande extraction. Troubles de la miction importants.

Intervention le 10 juin 1937, anesthésie au narco-numal intraveineux.

Colpoperinéorraphie antérieure précédée d'une colpectomie antérieure. Le clivage se fait mal. Le rectum est incisé et ouvert sur 5 cm. On le suture immédiatement : myorrhaphie des releveurs par trois catguts chromés suivie d'une suture en masse par trois fils de fer. Six jours après l'intervention, on constate à l'ablation des fils de fer que les catguts chromés ont cédé : une fistule vagino-rectale s'est établie longue de plusieurs centimètres, laissant passer les matières fécales. On fait des injections intra-musculaires de A 313, des lavements rectaux d'amunine, et l'on panse à plat en faisant des applications de vitamine A.

La plaie bourgeonne activement.

Le 30 juin, le périnée est cicatrisé et solide. La fistule vagino-rectale est fermée.

Exéat guérie. La guérison est maintenue.

Dans une deuxième observation de fistule que nous empruntons encore à

Long et Huard, il s'agit d'une fistule œsophago-gastrique consécutive à une cardiectomie de Heller dans un cas de sténose hypertrophique du cardia.

OBSERVATION II. — M. J..., 35 ans, présente depuis deux ans et demi les signes cliniques d'un cardio-spasme avec mégaoesophage dilaté et fortement rétentif et un amaigrissement de 39 kilos.

Intervention : numal-éther. Laparotomie paramédiane gauche ; œsophago-cardiectomie de Heller. En abaissant l'estomac, la muqueuse gastrique se déchire. La brèche s'élargit jusqu'à 4 cm. Du liquide gastrique sale se répand dans le champ opératoire bien protégé. La cardiectomie effectuée, on répare la brèche gastrique en trois plans. Mèche dans la région cardio-œsophagienne. Paroi en un plan au fil de fer.

Cessation des vomissements. Mais dès le deuxième jour, la nourriture liquide est rejetée en partie dans le pansement. On retire partiellement d'abord, puis complètement la mèche le septième jour. De la vitamine A est prise en injection et en ingestion. On en met aussi sur la plaie abdominale qui n'a pas cicatrisé en raison des liquides alimentaires qui viennent souiller la plaie par la fistule.

On alimente le malade par une sonde d'Einhorn duodénale. La plaie opératoire pansée à la vitamine A 313, bourgeonne activement.

Le 25 mai, la paroi abdominale est entièrement cicatrisée et solide. Suppression de la sonde. Le malade mange et boit normalement sans aucune gêne. La guérison paraît acquise.

Malheureusement, plus d'un mois après, apparaît une septicémie à staphylo avec hémoculture positive qui emporte le malade dont le transit cardio-œsophagien était redevenu normal à la radiographie. La maladie se termina par la mort malgré le drainage de deux abcès du foie et d'un abcès sous-phrénique gauche.

A l'autopsie, abcès du lobe hépatique droit et abcès sous-phrénique droit correctement drainés. Petit abcès péri-œsophagien communiquant avec la perforation et dont les parois très épaisses soudées à celles du cardia, assurent la continuité du tube digestif et ont fait croire à la cicatrisation de la plaie gastrique.

Les auteurs ont pu remarquer un bourgeonnement de la plaie opératoire désunie et sans cesse souillée par les liquides ingérés venant de la fistule œsophago-gastrique. Mais ce que est plus remarquable, c'est que cette fistule s'est tarrie sous l'influence vitaminique. La brèche qui avait 4 cm. de longueur était vraisemblablement trop grande pour se refermer spontanément. Mais il s'est formé une barrière protectrice isolant la fistule et le petit abcès péri-œsophagien dont les parois étaient très épaisses et faisaient suite au revêtement épithélial œsophagien.

Chez un autre malade atteint de colite ulcéreuse chronique fistulisée, l'intervention chirurgicale a donné un échec avec désunion de la plaie opératoire le deuxième jour.

Une semaine plus tard, la guérison complète était acquise grâce à la vitamine A utilisée en injections et en applications locales.

OBSERVATION III. — (*Professeur Carcassonne*).

Ampol..., 30 ans.

Tumeur blanche du genou opérée dix ans auparavant. Persistance au niveau de la face interne, en un point correspondant à une agrafe métallique d'une ulcération fistuleuse qui n'avait jamais cicatrisé.

Le 12 février 1937, les applications de vitamine A furent commencées.

En juin 1937, la cicatrisation était complète.

Le malade fut revu par la suite, à plusieurs reprises, complètement guéri.

Processus ulcératifs au niveau des différentes muqueuses

Certains auteurs allemands, Boller, Will, ont rapporté les heureux effets que peut avoir la vitamine A en solution huileuse sur les gastrites et les ulcères gastriques. Dans cette dernière affection, il y aurait disparition des douleurs et amélioration de l'état général.

Dans l'anachlohydrie, malgré l'absence de modifications du chimisme gastrique, on verrait souvent disparaître la diarrhée, les douleurs et les pesanteurs épigastriques ; l'appétit s'améliore et le poids augmente rapidement.

Mais les auteurs eux-mêmes pensent que ces sujets ayant une alimentation défectueuse, la vitamine A a agi sur cette carence. Elle a pu aussi, comme le dit Boller, agir en augmentant la sécrétion de l'insuline, dont il rappelle les rapports avec la sécrétion gastrique. Mais il est permis aussi de penser que la vitamine A a agi par son rôle épithélisant.

Rachet, Busson et Arnous ont attiré l'attention par plusieurs publications sur l'action locale du facteur A sur les recto-colites ulcéro-hémorragiques.

De leurs travaux retenons les faits suivants :

Le facteur A a une action purement locale destinée à accélérer la formation de l'épithélium recto-colique. Il ne s'agit nullement d'une action vitaminique sur une affection par carence.

Pour porter le facteur A au contact de la muqueuse, ils utilisent un lavement d'huile d'olive auquel est incorporée la vitamine A. Ce lavement doit être gardé de 6 à 8 heures. Auparavant, on procède à une détersion au moyen d'un petit lavement d'eau de guimauve. Les auteurs emploient habituellement une préparation à base de carotène, dont la dose correspond à 30.000 unités. Cette thérapeutique doit être suivie avec persévérance. Ils ont parfois employé, au lieu de préparation à base de carotène, de l'huile de foie de morue suractivée et de l'huile de flétan. Les résultats obtenus ont été, dans l'ensemble, similaires. Quels sont-ils ?

On sait que la recto-colite ulcéro-hémorragique se caractérise par des poussées évolutives aiguës, séparées par des périodes de rémission plus ou moins complètes. L'action sur la poussée est nette. Rapidement la fièvre tombe, tandis que l'état général s'améliore et que l'on note une augmentation du poids avec reprise des forces. Dans le même temps, les selles, de 10 à 20 par jour, tombent à 2 ou 3.

Quoiqu'il y ait des cas où la guérison fonctionnelle ne s'accompagne pas d'une guérison anatomique, habituellement les malades fonctionnellement guéris le sont aussi anatomiquement, mais la muqueuse conserve néanmoins toujours une fragilité qui la fait saigner au moindre contact.

Il a été donné à MM. Long et Huard de pouvoir constater cette action heureuse de la vitamine A, amenée au contact de colites rebelles d'étiologie amibienne pour lesquelles le traitement éméticien s'avère parfois rapidement inefficace et qui se transforment en une affection grave, longue et désespérante.

L'épithélium intestinal est très touché, sans aller jusqu'aux formes ulcéro-hémorragiques étudiées par les précédents auteurs. Dans ces colites, qui revêtent les formes les plus variées, la vitamine A peut jouer son rôle cytophyllactique et épithélisant.

Applications obstétricales et gynécologiques

Dans le rapport qu'il fit au Congrès Français de Médecine de Marseille en 1938, Sureau signale les heureux résultats obtenus par la vitaminothérapie locale à la fois chez le nouveau-né, la femme enceinte ou nouvellement accouchée, organismes apparaissant comme particulièrement carencés en vitamine A.

Ces constatations ne sont pas isolées. Dès 1934, Balachowski rapportait qu'à la Clinique Gynécologique et Obstétricale du Professeur Théodore (Rostov-Don), des applications locales d'une solution colloïdale hydro-alcoolique à base de carotène avaient été faites sur des crevasses du sein, donnant, sur cinquante cas ainsi traités, 3 insuccès.

Le pourcentage de Sureau est encore plus favorable.

La cicatrisation des crevasses superficielles peut s'obtenir en 24 heures.

Un seul inconvénient doit être noté, l'odeur désagréable de la vitamine A peut amener une certaine hésitation chez le nouveau-né au moment de la reprise de l'allaitement.

La tenacité de l'eczéma, sa parfois décevante résistance aux diverses thérapeutiques, ses récidives au moment de la gestation qui, pour certaines femmes constituent un véritable signe de grossesse (Propheta), sont choses bien connues (Hébra, Pérez, Vrain, Freundf, Soli).

Il y a déjà longtemps que Brocq prescrivait, pour le traiter, l'huile de foie de morue. La vitaminothérapie utilisée par Sureau

a, dans trois cas, fait sentir son influence heureuse. Nous exposons le plus démonstratif :

OBSERVATION. — (*Docteur Sureau*).

M^{me} P... Marguerite, 25 ans.

Il y a huit mois environ, M^{me} P... Marguerite, examinée à l'hôpital Saint-Antoine, était porteuse d'un eczéma aggravé au cours d'une première gestation, en 1937. Malgré tous les traitements, l'autohémothérapie prolongée y compris, l'eczéma persista aux plis de flexion des coudes et aux mains. Des applications locales, jointes à des injections intramusculaires de vitamine A font disparaître les lésions. Au bout de quelques mois, la femme devient enceinte et l'eczéma réapparaît. En cours de grossesse même, quelques applications de vitamine A le font disparaître.

Nous ne reviendrons pas sur l'usage qui doit être fait de la vitaminothérapie pour le traitement des plaies périnéo-vaginales.

Nous terminerons ce chapitre en signalant que Sureau, à la suite de Prince, a traité une vingtaine de cas de métrites du col. Toutes les observations sont du type suivant : col rouge ulcéré, qui laisse écouler des glaires au niveau desquelles l'examen bactériologique permet de déceler une flore microbienne importante et variée : strepto, staphylo, colibacilles, entérocoques, sans gonocoques.

Il existe parfois, en même temps, une vulvo-vaginite avec prurit. Pour l'auteur, l'action épidermisante de la vitamine A trouve ici ses indications les plus nettes, réalisant un véritable pansement biologique.

Dans les vulvo-vaginites, c'est le prurit vulvaire associé qui paraît être le plus favorablement influencé.

Chez le nouveau-né, la vitaminothérapie a été appliquée avec succès dans des cas d'érythème.

Applications dermatologiques

Sans parler des nombreux cas où des applications d'huile hypervitaminée ont permis d'accélérer la cicatrisation de plaies anciennes ou d'ulcérations rebelles, les résultats obtenus dans d'autres dermatoses sont nettement encourageants.

OBSERVATION I. — (*Pr. P. Vigne et R.-L. Lombard, Marseille*).

Le malade C..., âgé de 48 ans, entre dans le service pour une plaque de dermo-épidermite infectée du front. En 25 jours ces lésions se généralisent, deviennent prurigineuses.

Cette dermite s'avère rebelle à tous les traitements classiques, de plus elle se complique de foyers de suppuration multiples et d'un état général déficient avec fièvre. Le dosage de vitamine A dans le sang montre une absence totale de ce facteur. Une série de vitamine A injectable à la dose de 2 cc intramusculaire tous les deux jours pendant seize jours est faite. Dès la troisième injection, l'état général s'améliore considérablement, la température tombe, l'appétit revient. Les signes cutanés ne s'améliorent que plus tardivement; à la cinquième injection, la congestion dermique disparaît, le suintement se tarit, le prurit s'atténue, mais il reste une desquamation lamelleuse très marquée. L'amélioration persiste pendant un mois environ. Un nouveau traitement est alors institué où sont combinés d'une part les injections intra-musculaires et d'autre part des pansements imprégnés d'huile de foie de morue. Dès le troisième pansement, la desquamation diminue d'intensité et disparaît ensuite presque complètement.

Le malade guérit. Un nouveau dosage de vitamine dans le sang a donné un taux de 0,40.

Les auteurs estiment que le facteur A a agi d'un triple point de vue en modifiant le terrain allergique en améliorant l'état général et en permettant la trophicité locale normale de la peau.

OBSERVATION II. — (P. Vigne et R.-L. Lombard, Marseille).

Stepanian M..., 11 ans.

Amélioration d'un xeroderma pigmentosum par la vitamine A.

Il s'agit d'un enfant qui, dès l'âge de trois mois, présentait sur les parties découvertes des lésions érythémateuses diffuses qui disparaissent quelques mois après la fin de la saison estivale. Mais au cours des années suivantes les lésions réapparaissent et deviennent peu à peu kératosiques, atrophiques et pigmentées. A l'âge de 4 ans, c'était un enfant chétif, photophobique à grosse tête dont la peau de la face, des avant-bras présentait cet aspect bigarré érythémato-pigmentaire et kératosique si caractéristique du xeroderma pigmentosum. Depuis cette époque toute thérapeutique locale et générale (résorsine) avait échoué.

Il y a six mois, l'enfant âgé de 11 ans est dans le même état cutané, atrophie, pigmentation et ulcérations croûteuses (calcémie 110 mgr., métabolisme basal, 4 % au-dessous de la normale. B. W. négatif).

Traitement pendant trois mois par la vitamine A (une injection quotidienne de 1/2 cm³ d'une solution à 3 1/2 %), l'amélioration a été considérable : la photophobie a disparu, le caractère, auparavant inquiet et sournois, s'est amélioré, la bigarrure de la peau s'est atténuée, les lésions kératosiques, les ulcérations sont très diminuées. La peau est beaucoup plus lisse et plus souple. Cette médication vitaminique a véritablement transformé cet enfant tant au point de vue cutané qu'au point de vue général et moral.

OBSERVATION III. — La jeune B... Lucienne, âgée de 11 ans et 1/2, vient à la consultation pour une plaque de sclérodémie.

Il y a vingt mois, à la suite d'un traumatisme est apparue au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure droite une ecchymose de la dimension d'une pièce de 2 francs qui s'est progressivement étendue en une semaine jusqu'à atteindre le volume d'une paume de main.

Sous l'influence d'une pommade antiphlogistique, les phénomènes locaux s'atténuent. La coloration violacée régresse, mais fait place à un placard infiltré gris-brunâtre entouré d'un lilac ring typique. La plaque est particulièrement infiltrée.

On fait alors, le 4 octobre 1937, des applications locales de vitamine A deux fois par semaine pendant quatre semaines (soit huit applications).

Le 29 octobre, pas de résultats appréciables.

On continue le traitement et progressivement la plaque paraît s'affaïsser, la desquamation disparaît ainsi que la pigmentation.

Le 15 février 1938, la plaque de sclérodémie a considérablement régressé.

LA TECHNIQUE

Elle est facile et simple : deux notions devront toujours être présentes à l'esprit du clinicien lorsqu'il usera de la méthode, à savoir :

— D'une part, la facilité énorme avec laquelle s'oxyde la vitamine A ;

— D'autre part, il devra se souvenir du phénomène d'hyper-vitaminose locale, phénomène sur lequel nous avons longuement insisté au cours de l'exposé des travaux expérimentaux relatifs à ce travail, qui est déterminé par des applications trop souvent répétées et trop longtemps prolongées de vitamine A. Il se traduit cliniquement par un ralentissement d'abord, puis par un arrêt du processus de cicatrisation ; il s'annonce par l'aspect congestif et hyperémique que prend la plaie dont le fond est envahi en totalité par le tissu de bourgeonnement.

Si ce stade, malgré les précautions qui doivent être prises, nous les indiquons plus loin, est atteint, on évitera la prolifération dysharmonique conjonctivo-épithéliale si dangereuse pour la régénération de la couche épithéliale, en cessant immédiatement la vitaminothérapie et en la remplaçant par les traitements habituels.

Il y aura donc lieu, en présence d'une plaie que l'on se proposera de traiter par la vitaminothérapie, de procéder, la vitamine A devant être appliquée directement sur le tissu à traiter, à un épluchage complet de la surface cruentée en veillant particulièrement à ce qu'il ne reste point de parties sphacélées ou susceptibles de se nécroser, et à une détersion soigneuse au sérum physiologique. Si, toutefois, une désinfection paraît nécessaire, il faudra se garder d'employer les antiseptiques couramment utilisés, tels que dakin, tochlorine, permanganate, etc., en un mot, tous les antiseptiques à propriétés oxydantes. Parmi les antiseptiques réducteurs, celui dont l'emploi nous semble être le plus compatible avec les applications locales de vitamine A est le bleu de méthylène, en solution à 0,25 ou 0,30 pour mille.

Les pansements vitaminés seront alors commencés. Le produit

employé existe dans le commerce sous le nom de « A 313 » et est présenté en ampoule de 1 cc (3,5 % de vitamine A).

Le produit sera étendu aussi régulièrement que possible sur le tissu à traiter et l'on recouvrira ensuite la perte de substance d'un pansement léger et aéré. La durée optima de chaque application est de 3 jours.

Les phénomènes d'hypervitaminose locale seront évités si l'on prend la précaution de laisser reposer les tissus de temps à autre. Pour ce faire, les pansements vitaminés seront remplacés parfois au cours du traitement et ceci en commençant dès après la deuxième application, par des pansements simples soit au sérum physiologique, soit, si une désinfection veut être associée à la vitaminothérapie, par des pansements au bleu de méthylène au taux indiqué précédemment. Ces pansements « de repos » devront être poursuivis durant 2 à 3 jours. L'association de la désinfection au bleu à la vitaminothérapie ne nous paraît pas indispensable. En effet, la suppuration des surfaces ulcérées ou cruentées s'élimine rapidement sans emploi d'antiseptique, par simple réaction de défense des tissus.

A cette thérapeutique locale il y aura, dans certains cas, intérêt à adjoindre une thérapeutique vitaminée générale. Elle sera réalisée par des injections intra-musculaires d'une solution huileuse de vitamine, A 313, injectable à raison d'une injection tous les deux jours, durant un temps qui restera à déterminer pour chaque cas particulier.

Cette vitaminothérapie générale sera particulièrement indiquée lorsque les sujets à traiter présenteront des phénomènes généraux d'infection. On a vu, au cours des indications, l'action bienfaisante de ces injections qui amènent, concurremment à une amélioration de l'état général, une chute rapide de la courbe thermique. Elle sera également indiquée lorsqu'il y aura eu anesthésie générale soit à l'éther, soit au chloroforme, anesthésies qui font baisser la réserve hépatique en vitamine A. Elle devra encore être instituée lorsque les malades à traiter seront atteints de certaines affections telles que la cirrhose de Laennec, affection qui, on l'a vu, fait disparaître complètement la réserve hépatique.

Elle s'avérera encore utile dans les cas où les applications locales n'amènent pas une amélioration suffisamment rapide.

CONCLUSIONS

EXPERIMENTALES

1. Par sa mise en réserve dans le foie, la vitamine A semble être l'un des facteurs principaux des variations individuelles dans la régénération tissulaire.

2. Par son apport local, elle entraîne des modifications considérables d'ordre morphologique et histologique dans l'évolution de la cicatrisation.

Ces modifications portent avant tout sur la génèse du tissu conjonctif et par là, indirectement, sans doute, sur celle de l'épithélium, auquel il sert de support. Histologiquement, la réaction conjonctive se caractérise par une prolifération fibroblastique intense et par la formation extrêmement importante de néo-capillaires. Au niveau de l'épithélium, la réaction se manifeste par une néo-formation des papilles et par une extrême multiplication des assises cellulaires.

3. L'excès d'apport de la vitamine A au niveau d'une perte de substance peut bloquer sa cicatrisation d'une façon presque définitive en entraînant un développement dysharmonique épithélio-conjonctif par hypervitaminose locale (conjonctive avant tout).

CLINIQUES

1. L'action générale de la vitamine A, que celle-ci soit introduite par injections, qu'elle soit absorbée localement au niveau des tissus sur lesquels elle a été appliquée, se traduit par une amélioration très notable de l'état général s'accompagnant d'une chute de la courbe thermique des fébricitants.

2. Son action locale se manifeste par une évolution plus régulière et plus rapide de la marche des plaies vers la cicatrisation, la vitamine entraînant un bourgeonnement intense des surfaces cruentées, prolifération conjonctive dont les relations avec la prolifération épithéliale sont depuis bien longtemps connues.

3. Sont justiciables de la méthode, les plaies récentes, en particulier les plaies d'amputation, les plaies atones, les brûlures, qui pourront être traitées si elles sont très étendues, la « A 313 » étant un produit assez onéreux, par des pansements à l'huile de foie de morue dans laquelle aura été diluée de la solution huileuse de vitamine A, les greffes cutanées, la chirurgie osseuse (ostéomyélite, greffes osseuses, ostéopériostites...), les troubles trophiques, qu'ils soient consécutifs à des altérations vasculaires, à des altérations dyscrasiques ou encore à des altérations angio-neuro-trophiques, les pertes de substance muqueuse, les fistules, les processus ultératils qui atteignent les différentes muqueuses, certaines affections gynécologiques et obstétricales et enfin quelques dermatoses.

4. Nous insisterons encore ici sur le danger que fait courir aux bons résultats que l'on peut attendre de la méthode, l'emploi antérieur ou simultané aux applications de vitamine A d'antiseptiques à propriétés oxydantes, sur l'intérêt qu'il y a à ne renouveler les pansements que tous les 3 jours en prenant la précaution de remplacer de temps à autre, afin de laisser reposer les tissus, et ceci pour éviter que ne se produise le phénomène d'hypervitaminose locale, les pansements vitaminés par des pansements soit au sérum physiologique, soit au bleu de méthylène en solution à 0,25 pour mille.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse,
FIOLLE.

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
Lucien CORNIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 29 Décembre 1944,
Le Recteur : P. MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

- AHMAD et DRUMMOND (J.-C.), relative vitamine A. Aobre of body et liver oils of certain fish. (*Bloch. J.* 24, 27, 1930).
- AHMAD (B.-A.) « fat of carotene after absorption in animal organism ». (*Bloch. J.*, 23, 1193, 1931).
- ALECHINSKY. — « La vitamine A, agent réparateur tissulaire ». (*Scalpel*, 11 juillet 1936).
- ARONS et VANDER RIJOT. — On the cause of infections in case of vitamine A défidency. (*Arch. Neel Phys.* 17, 378, in *An Biol.* II, 34).
- AYEROYD KRISMMAN. — Le carotène et les exigences en vitamine A des enfants.
- BABONNEIX. — Les substances minimales dans l'alimentation du nourrisson. (*Gaz. des Hôpitaux*, 110, 107, 98, décembre 1931).
- BACACSGYORGY. — La vitamine A dans le traitement de la leucorrhée des jeunes filles (1936).
- BALACHOWSKI (S.). — Sur la possibilité d'insuffisances locales en vitamine. Considération théorique et applications thérapeutiques. (*Pr. M.*, 8 septembre 1934).
- BARENBERG (L.-H.) et LEWIS (J.-M.). — « Vitamine A, relation ship To respiratory infections in infants ». (*Jour. Am. Med. Ass.* 98, 119 (1932).
- BELL (M.-E.), GREGORY (E.) et DRUMMOND (J.-C.). — « L'étude de l'action tonique de l'huile de foie de morue et de concentré de vitamine ». (*Vitam, Baud*, 2 juillet 1933, H. 3, p. 161).
- BLACKFOUR, KENNETH et BURTH WOLBACH. — « Vitamine A déficieux in infants ». (*Clinic et Pathol. Study J. Ped*, 3, 673, 1933).
- BOLLER. — « Du traitement des diverses maladies de l'estomac par la vitamine A ». (*Med. Klin. Woch*, 1936, 1.685).
- BOYNTON (L.-C.) et BRADFORD (W.-L.). — « Effect of vitamine A et D in resistance to infections ». (*Journ. Biol. chem.* 92, 87, 1931).

BROMSKOV (C.). — Methodik de Vitaminforschung. (*Leipzig*, 1935).

BRUGSCH. — Atrait vitamine actuel dans l'enfance. (*Med. Klin.* 3.048, nov. 1934).

BUSSON (A.). — Le métabolisme et le rôle du facteur A. (*Paris*, 1933).

CHABRE (P.). — Le dosage de la vitamine A. (*Thèse Marseille*, 1933).

CHABRE (Paul). — Les huiles de foie de morue : leur teneur en vitamines A et D. (*Thèse Marseille*, 1936).

CHAIN AUDEMARD, M^{me} P... — « L'avitaminose A en clinique ». (*Thèse Lyon*, 1931).

CHEVALLIER (A.), CARCASSONNE, LUCCIONI. — Le traitement des brûlures par les applications de vitamine A. (*Le Progrès Médical*).

CHEVALLIER (A.). — La physiologie de la vitamine A. (Extrait des *Annales de Physiologie*, tome XIV, n° 3, 1938).

CHEVALLIER (A.) et ESCARRAS (A.). — « Influence des applications locales de vitamine A sur l'évolution de la surface des plaies ». (*Société de Biologie de Marseille*, tome CXXV, p. 1.075, juin 1937).

CHEVALLIER (A.) et ESCARRAS (A.). — « Influence de la réserve hépatique en vitamine A sur la vitesse de cicatrisation chez le cobaye ». (*Soc. de Biologie de Marseille*, t. XXXV, p. 143, avril 1937).

CHEVALLIER (A.) et CARCASSONNE. — « Action de la vitamine A et de ses composés de dégradation sur la cicatrisation des plaies. (*Bull. et Mém. de la Société de Chirurgie de Marseille*, mars 1936).

CHEVALLIER (A.) M^{lle} CHÉRON. — Recherches sur la présence de la vitamine A et de la substance A dans le tissu hépatique. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. 128, p. 159, décembre 1934).

CHEVALLIER (A.), ESCARRAS (A.) et PAILLAS (J.). — « Influence de la réserve hépatique en vitamine A sur les réactions plaurales chez le cobaye (*Société de biologie de Marseille*. T. C. XXVIII, p. 916, 1938).

CHEVALLIER (A.), CORNIL (L.) et CHABRE (P.). — « Influence de doses massives de vitamine A sur des animaux soumis à un régime normal ». (*C. R. Soc. Biol.* 5.541, 1934).

CLAUSER. — Limites de la valeur anti-infectieuse de la provitamine A (carotène). (*Journ. of Americ. Med. Ass.* 101, 1933-1934).

COURBIÈRES (M.). — Vitamine et avitaminose A. (*Ther, Lyon*, 1933).

- COSTE (R.-M.). — « Cicatrisation et vitamine A ». (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Nice*).
- CLAMER (W.). — « Vitamine A, infection ». (*Lancet*; I. 1.163, 1930).
- DEBRE et BUSSON. — Infections et vitamine A chez l'homme. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 31, 1931-1933).
- DEBRE et BUSSON. — Teneur du foie en facteur A, suivant l'âge dans l'espèce humaine. (*Compte rendu Soc. Biol.* 114, 1927-1933).
- DEBRE et BUSSON. — La vitamine A en médecine infantile. (*Soc. de Pédiatrie*, 16 janvier 1934).
- DEBRE et BUSSON. — La vitamine A et divers états pathologiques chez l'homme. (*Pr. Méd.*, 16 mai 1934).
- DEBRE et BUSSON. — La Vitamine A (*Monde Médical*, Paris I. 15-6-1936).
- DE GENNES, SALLES et ZENDAT. — Un cas d'hypercaroténémie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 avril 1935).
- DETROJ (A.). — La vitamine A nella cure di infezioni in bambini con e senza vitamine A. (*Pediat. Rev.* 42, 1065, 1934).
- DURAND (G.). — Anusite érosive et fissuraire. Pansements à la vitamine A (*Soc. de Gastro-entérologie*, Paris, 8 février 1937).
- ESPY (L.). — Le rôle de la vitamine A dans la valeur de la chronoxie motrice. (*Thèse Marseille*, 1936).
- ESCARRAS (A.). — Action locale de la vitamine A. (*Conc. Médical*, 18 avril 1937).
- ESCARRAS (A.). — Titres et travaux scientifiques. (Marseille, 1939).
- FINUCCI. — Régénération pathologique et réaction inflammatoire dans l'hypermérolémie A. (*Arch. Ital. di Chir.*, 1935).
- FLAMIN (M.). — Les vitamines, lipo-solubles A et D, dans le traitement des maladies infectieuses de l'enfance. (*Pédiatric.* 39, 1382, 1931).
- FRANDSEN (M.). — Héméralopia critérium of A Avitaminosis. (*Copenhague*, 1935).
- HART DE RUYER. — Histologie van de A avitaminose. (Amsterdam, 1934).
- JOYET-LAVERGNE. — Contribution cyto-physiol. à l'étude du rôle de la vitamine A. (*Bul. Soc. Chim. Biol.*, juin 1936).

- JOLLES (A.). — Die Vitamine (Lipzig, 1932).
- JULLIEN (R.). — Le métabolisme de base et la vitamine A. (*Thèse*, Marseille, 1938).
- KARRER (P.). — La chimie des vitamines A et C. (*Chemical Reviews*, 1934).
- LAGRANGE (H.). — Rapport au Congrès d'ophtalmologie, 1929.
- LECOMTE DU NOUY. — *Thèse Sciences* (Paris, 1947).
- LEDERER (E.). — Les caroténoïdes des animaux. (Paris, 1933).
- LINDQUIST. — Recherches sur la vitamine A dans la pneumonie. (*Klin Woch. T.*, 39 septembre 1935).
- LOHR (W.). — La cicatrisation des plaies. (*Leipzig*, 1937).
- LUCCIONI. — Perforations intestinales typiques. (*Soc. de Chir. de Marseille*, 22 février 1937).
- MACKAY (H.-M.-M.). — Present knowledge of clinical effects of Vitamine A. Deficiency with special reference. (*Arch. Clin. Childhood*, 9, 183, juin 1934).
- MARION. — Rôle de la vitamine A dans la nutrition (*Br. Med. J.* 38, 63 99, janvier 1935).
- MELTZER. — Cystite chronique incrustée, guérison par ingestion de vitamine A et cathétérisme. (*New-York St. J. Of Médecine*, 15 mars 1937).
- MELLANBY (E.). — Experimental production and prevention of degeneration in spinal cord, relation of Vitamine A et carotène. (*Brain*, 54, 347, 1931).
- MOURRIQUAND - BOLLET COURBIÈRES. — L'ultra-violet, facteur de révélation de la vitaminose A. (*Ac. Sc.*, 25 février 1935).
- MORGAN (R.-S.), EDISBURY (J.-B.) et MORTON (R.-A.). — Désaccord entre les essais biologiques et les autres méthodes de détermination de la Vitamine A. (*The Bioch. Vol.* 23, 407, 1935).
- OWEN (H.-B.). — Observations on health in relation to dol in H.M. central prison Uganda ocular manifestations of vit. A deficiency. (*East African N. J.*, 10, 53, mai 1933).
- PIERON (M.). — La connaissance sensorielle et le problème de la vision. (Paris, 1936).

- POLICARD (A.). — Evolution de la plaie de guerre, 1918.
- PROTO. — Sur l'action de certaines vitamines dans le processus de cicatrisation des plaies. (Recherches expérimentales, *Ann. Ital. di Chir.*, janvier 1936).
- RACHET et BUSSON. — Le traitement des recto-colytes ulcéreuses par la vitamine A. (*Paris-Méd.*, 6 avril 1935).
- RACHET, BUSSON, ARNOUS. — *Arch. Mal. App. Digestif*, juillet 1935.
- RACHET, BUSSON, ARNOUS. — *Arch. Mal. App. Digestif*, mars 1937.
- RACHET, BUSSON, ARNOUS. — Cahiers gastro-entérologie, mars 1937.
- RANDOIN et SIMONNET. — « Les vitamines A ». Collin, Paris, 1932).
- RANDOIN et SIMONNET. — La question des vitamines. (Paris, 1927).
- ROUSSY. — Précis d'anatomie pathologique.
- SIMONNET. — Le facteur liposoluble de la vitamine A. (Thèse Sciences, Paris, 1925).
- SAVY. — Traité de thérapeutique clinique.
- SCHMIDT (W.). — Influences of vitamine A on developpement of epithelienne in various mucous membranes. (*Visch Arch of Pash Anat.*, 231, 439, 1933).
- SHERMAN (H.) et SMITH (S.). — The vitamine. (2^{me} édition, New-York, 1931).
- SHUZY (Br.) et TURNER (R.-G.). — Infections of accessory sinuses et upper respiratory tract in vitamine A deficiency. (*J. an Med. Ass.*, 24, 539, 1930).
- SURREAU. — Congrès Français de Médecine. (Marseille, 1938).
- SZULC et ROŁODZIEJOKA. — Influence de l'avitaminose A sur le développement de l'infection chez le rat. (*Compte rendu Soc. Biologique*, 6, 593, 1933).
- SURE, BUCHANAN et TRATCHER. — Vitamine A et carcinogenese. (*Ann. J. Cancer*, mai 1936).
- SCHERTELT. — Rapport entre la résistance des enfants aux infections des voies respiratoires supérieures et le contenu de la nourriture en vitamine A. (*Kinderlin, Koln, Winster Ubonatsscher of kinderrfied*, 1935, 63, 351).

TORRANCE. — Relation entre le métabolisme de la vitamine A et la susceptibilité aux toxines bactériennes. (*J. Hyg.*, janvier 1936).

VAN SWEERSUM (E.-C.). — La carence en vitamine A et la formation du calcul du rein chez le rat. (*Progrès Méd.*, 1.253, 1934).

VERRIER (L.). — Les yeux et la vision. (Paris, 1938).

WILLSTAEDT (H.). — Die vitamine. (*Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1935).

WILL. — Sur le traitement des gastrites par la vitamine A. (*Klin. Wochen.*, 5 septembre 1936).

Table des Matières

INTRODUCTION	13
LA VITAMINE A	15
RAPPEL DES PHÉNOMÈNES DE LA CICATRISATION NORMALE	27
ACTION DE LA VITAMINE A SUR LA RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE ÉTUDIÉE AU COURS DE LA CICATRISATION DES PLAIES	31
<i>Recherche d'un test de cicatrisation</i>	32
<i>Cicatrisation en fonction de la Vitamine A utilisée en applications locales</i>	34
<i>Cicatrisation en fonction de la réserve hépatique en Vitamine A</i> ..	44
DÉDUCTIONS CLINIQUES	51
<i>Les indications</i>	52
<i>La technique</i>	69
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

